



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 337 826**

51 Int. Cl.:

C07C 59/64 (2006.01) **C07C 51/36** (2006.01)
C07C 51/41 (2006.01) **C07C 67/343** (2006.01)
C07C 69/618 (2006.01) **C07C 17/16** (2006.01)
C07C 19/01 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06723479 .9**

96 Fecha de presentación : **16.03.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1861352**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.12.2007**

54

Título: **Método para la producción de derivados ópticamente activos de ácido 3-fenilpropiónico y productos de reacción del mismo.**

30

Prioridad: **17.03.2005 DE 10 2005 012 408**
23.06.2005 DE 10 2005 029 228
05.01.2006 DE 10 2006 000 839

73

Titular/es: **BASF SE**
67056 Ludwigshafen, DE

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.04.2010

72

Inventor/es: **Hettche, Frank;**
Völkert, Martin;
Jäkel, Christoph y
Bey, Olivier

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.04.2010

74

Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 337 826 T3

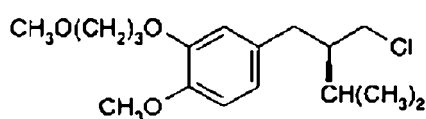
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método para la producción de derivados ópticamente activos de ácido 3-fenilpropiónico y productos de reacción del mismo.

La presente invención se refiere a un método para la producción de derivados ópticamente activos de ácido 3-fenilpropiónico, derivados ópticamente activos de 1-cloro-3-fenilpropano obtenibles de ahí y productos intermedios ópticamente activos obtenibles en ello.

La síntesis asimétrica, es decir reacciones en las cuales se genera un grupo quiral a partir de uno proquiral, de manera que los productos estéreoisoméricos (enantiómeros o diastereoisómeros) se forman en cantidades desiguales, ha ganado una inmensa importancia sobre todo en el ámbito de la farmacéutica, puesto que frecuentemente sólo un determinado isómero ópticamente activo es terapéuticamente activo. Esto vale también para el siguiente producto descrito como sintón A



(sintón A)

el cual representa un producto intermedio importante en la producción del inhibidor de renina Alisquiren (SPP100). Alisquiren es un inhibidor de renina altamente efectivo y selectivo, como tal un principio activo farmacéutico potencialmente importante para el tratamiento de alta presión sanguínea y enfermedades cardiovasculares relacionadas (J. M. Wood *et al.*, Biochemical and Biophysical Research Communications 308 (2003) 698 - 705). Con ello existe una gran necesidad de rutas efectivas de síntesis a sistemas del tipo del sintón A o bien sus antípodas ópticas.

En J. Chem. Soc., Perquin Trans. 1, 1997, S. 1869-1873 se describe la hidrogenación asimétrica de derivados de ácidos arílicos en presencia de complejos de rodio-fosfindiamina como catalizadores.

En la WO 02/02500 así como Adv. Synt. Catal. 2003, 345, 160 - 164 se describe la síntesis de ácidos (R)-2-alkil-3-fenilpropiónicos como productos intermedios en la producción de sintón A mediante hidrogenación asimétrica de los correspondientes ácidos trans-acrílicos según el siguiente esquema



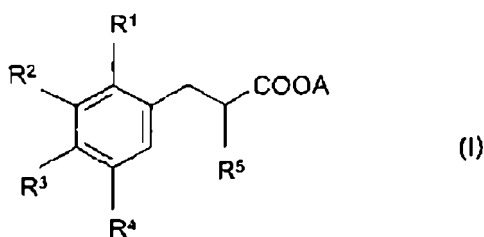
Una desventaja de este método es la producción costosa del isómero trans mediante repetidas extracción y cristalización. Además, el catalizador empleado para la hidrogenación enantioselectiva a base de un ligando de fosfina con esqueleto de fenilferrocenilo, hace posible sólo una pequeña relación de sustrato/catalizador (s/c = 5700) en solamente 95% ee, de modo que en forma correspondiente tienen que emplearse altas cantidades de catalizador, por lo que el método se perjudica económicamente.

De allí que la presente invención basa su objetivo en poner a disposición un nuevo método para la producción de derivados ópticamente activos del ácido 3-fenilpropiónico y sus productos subsiguientes, en particular sintón A, el cual permita una síntesis técnica eficiente y conveniente en costos. En ello, debería ser posible en particular emplear como productos intermedios una mezcla de isómeros cis/trans de derivados de ácido 3-fenilacrílico. Además debería ser posible alcanzar, en cuanto fuera posible, un alto rendimiento óptico ($\geq 98\%$ ee) con altas relaciones sustrato/catalizador, es decir bajas cantidades de catalizador (s/c $\geq 10000/1$).

ES 2 337 826 T3

Este objetivo se alcanza mediante un método para la producción de compuestos ópticamente activos de la fórmula general I

5



10

15

donde

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , halógeno alquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxialcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6 , hidroxialcoxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -alcoxi C_1-C_6 o hidroxialcoxi C_1-C_6 -alcoxi- C_1-C_6 ,

20

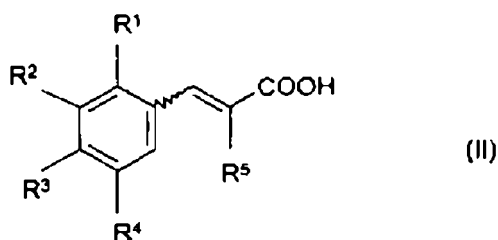
R^5 representa alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_5-C_8 , fenilo o bencilo y

25

A representa hidrógeno o un equivalente catiónico, en el cual

- se somete el isómero cis o una mezcla de isómeros cis/trans de compuestos de la fórmula general II

30

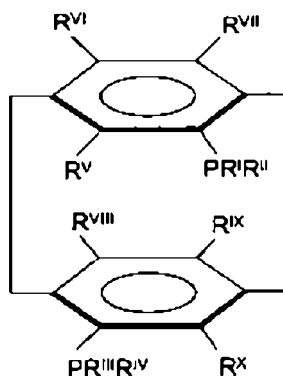


35

40

donde R^1 a R^5 tiene los significados antes indicados, a una hidrogenación enantioselectiva en presencia de un catalizador quiral de hidrogenación, donde para la hidrogenación se emplea como catalizador un complejo de metal de transición, el cual como ligando abarca por lo menos un compuesto de la fórmula,

45



50

55

60 donde

R^1 , R^{II} , R^{III} y R^{IV} independientemente uno de otro representan alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heterarilo, y R^V , R^{VI} , R^{VII} , R^{VIII} , R^{IX} y R^X representan independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo, alquilen-OH, alquilen-NE¹E², alquilen-SH, alquilen-OSiE³E⁴, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, hetarilo, OH, SH, óxido de polialquileno, polialquilenimina, alcoxi, halógeno, COOH, carboxilato, SO₃H, sulfonato, NE¹E², nitro, alcocarbonilo, acilo o ciano, donde E¹, E², E³ y E⁴ son en cada caso radicales iguales o diferentes, elegidos de entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo y alquilarilo,

65

ES 2 337 826 T3

para obtener una mezcla de enantiómeros enriquecida en un enantiómero,

5 - se somete la mezcla de enantiómero obtenida en la hidrogenación a una cristalización mediante la adición de un formador básico de sal en un solvente, para el enriquecimiento adicional en un enantiómero y se aísla la materia sólida así formada enriquecida respecto a un estereoisómero, y

- dado el caso se somete el isómero aislado a una adición de protón o un intercambio de catión para obtener el compuesto ópticamente activo de la fórmula I.

10 En el marco de la presente invención “compuestos quirales” son compuestos con por lo menos un centro quiral (es decir por lo menos un átomo asimétrico, en particular por lo menos un átomo asimétrico de C o átomo asimétrico de P), con eje quiral, plano quiral o vuelta helicoidal. El concepto de “catalizador quiral” abarca catalizadores que exhiben por lo menos un ligando quiral.

15 Son “compuestos aquirales” los compuestos que no son quirales.

Se entiende por un “compuesto proquiral” un compuesto con por lo menos un centro proquiral. “Síntesis asimétrica” describe una reacción en la cual a partir de un compuesto con por lo menos un centro proquiral se genera un compuesto con por lo menos un centro de quiralidad, un eje de quiralidad, plano de quiralidad y/o vuelta helicoidal, donde los productos estereoisoméricos se forman cantidades desiguales.

Son “estereoisómeros” compuestos con la misma constitución pero diferente ordenamiento atómico en el espacio tridimensional.

25 Son “enantiómeros” los estereoisómeros que se comportan mutuamente como una imagen y su reflejo. El “exceso de enantiómeros” (exceso enantiomérico, ee) obtenido en una síntesis asimétrica resulta en ello según la siguiente fórmula: $ee[\%] = (R-S)/(R+S) \times 100$. R y S son los descriptores del sistema CIP para los dos enantiómeros e interpretan la configuración absoluta de un átomo asimétrico. El compuesto enantiomérico puro (ee = 100%) es descrito también como “compuesto homoquiral”.

30 El método acorde con la invención conduce a productos que están enriquecidos respecto a un estereoisómero determinado. El “exceso de enantiómero” (ee) generado es por regla general de por lo menos 98%.

“Diastereoisómeros” son estereoisómeros que no son mutuamente enantiómeros.

35 En lo que sigue, la expresión “alquilo” abarcan grupos alquilo de cadena recta o ramificada. En ello se trata preferiblemente de grupos alquilo C₁-C₂₀ de cadena recta o ramificada, preferiblemente grupos alquilo C₁-C₁₂, particularmente preferido grupos alquilo C₁-C₈ y de modo muy particularmente preferido grupos alquilo C₁-C₆. En particular son ejemplos de grupos alquilo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, 2-butilo, sec.-butilo, tert.-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, 2-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1-etil- 2-metilpropilo, n-heptilo, 2-heptilo, 3-heptilo, 2-etilpentilo, 1-propilbutilo, n-octilo, 2-etilhexilo, 2-propilheptilo, nonilo, decilo.

45 La expresión “alquilo” abarcan también grupos alquilo sustituidos, los cuales en general pueden portar 1, 2, 3, 4 o 5, preferiblemente 1, 2 o 3 y particularmente preferido 1 sustituyentes elegidos de entre el grupo cicloalquilo, arilo, hetarilo, halógeno, NE¹E², NE¹E²E³⁺, COOH, carboxilato, -SO₃H y sulfonato.

50 En el sentido de la presente invención, la expresión “alquileo” representa grupos alcanodiilo de cadena recta o ramificada con preferiblemente 1 a 6, en particular 1 a 4 átomos de carbono. Para esto cuentan metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂-CH₂-), n-propileno (-CH₂-CH₂-CH₂-), isopropileno (-CH₂-CH(CH₃)-) etc.

55 En el sentido de la presente invención, la expresión “cicloalquilo” abarca grupos cicloalquilo sustituidos así como también no sustituidos, preferiblemente grupos cicloalquilo C₃-C₈, como ciclohexilo o cicloheptilo, los cuales en el caso de una sustitución en general pueden portar 1, 2, 3, 4 o 5, preferiblemente 1, 2 o 3 y particularmente preferido 1 sustituyentes, elegidos preferiblemente de entre el grupo de los sustituyentes denominados como alquilo.

60 La expresión “heterocicloalquilo”, en el sentido de la presente invención, abarca grupos cicloalifáticos saturados con en general 4 a 7, preferiblemente 5 o 6 átomos en el anillo, en los cuales 1 o 2 de los átomos de carbono del anillo son reemplazados por heteroátomos, elegidos preferiblemente de entre los elementos oxígeno, nitrógeno y azufre y los cuales pueden estar sustituidos dado el caso, donde en el caso de una sustitución, estos grupos heterocicloalifáticos pueden portar 1, 2 o 3, preferiblemente 1 o 2, particularmente preferido 1 sustituyentes elegidos de entre alquilo, arilo, COOR^f, COO⁻M⁺ y NE¹E², preferiblemente alquilo. Como ejemplos de tales grupos heterocicloalifáticos se mencionan pirrolidinilo, piperidinilo, 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, morfolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, piperazinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo.

ES 2 337 826 T3

En el sentido de la presente invención, la expresión “arilo” abarca grupos arilo no sustituidos así como también sustituidos y representa preferiblemente fenilo, toluilo, xililo, mesitilo, naftilo, fluorenilo, antracenoilo, fenantrenilo o naftacenoilo, particularmente preferido fenilo o naftilo, donde en el caso de una sustitución estos grupos arilo en general pueden portar 1, 2, 3, 4 o 5, preferiblemente 1, 2 o 3 y particularmente preferido 1 sustituyentes elegidos de entre el grupo de alquilo, alcoxi, carboxilo, carboxilato, $-\text{SO}_3\text{H}$, sulfonato, NE^1E^2 , alquilen- NE^1E^2 , nitro, ciano o halógeno.

En el sentido de la presente invención, la expresión “hetarilo” abarca grupos heterociclo aromáticos sustituidos o no sustituidos, preferiblemente los grupos piridilo, quinolinilo, acridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, indolilo, purinilo, indazolilo, benzotriazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y carbazolilo, donde estos grupos heterociclo aromáticos, en el caso de una sustitución, en general pueden portar 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos de entre el grupo de alquilo, alcoxi, acilo, carboxilo, carboxilato, $-\text{SO}_3\text{H}$, sulfonato, NE^1E^2 , alquilen- NE^1E^2 o halógeno.

De modo correspondiente, las aclaraciones de arriba a las expresiones “alquilo”, “cicloalquilo”, “arilo”, “heterocicloalquilo” y “hetarilo” son válidas para las expresiones “alcoxi”, “cicloalcoxi”, “ariloxi”, “heterocicloalcoxi” y “hetariloxi”.

En el sentido de la presente invención, la expresión “acilo” representa grupos alcanilo o aroilo con en general 2 a 11, preferiblemente 2 a 8 átomos de carbono, preferiblemente representa los grupos acetilo, propanoilo, butanoilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo, 2-etilhexanoilo, 2-propilheptanoilo, benzoilo o naftoilo.

Los grupos NE^1E^2 representa preferiblemente N,N-dimetilamino, N-etil-N-metilamino, N,N-dietilamino, N,N-dipropilamino, N,N-diisopropilamino, N,N-di-n-butilamino, N,N-di-t-butilamino, N,N-diciclohexilamino o N, N-di-fenilamino.

Halógeno representa flúor, cloro, bromo e yodo, preferiblemente flúor, cloro y bromo.

Se entiende por un equivalente catiónico un catión monovalente o una correspondiente fracción positiva de carga sencilla de un catión polivalente. Preferiblemente se emplean metales alcalinos, en particular iones Na^+ , K^+ , Li^+ o iones -onio como iones amonio, mono-, di-, tri-, tetraalquilamonio, fosfonio, tetraalquifosfonio o tetraarilfosfonio.

Preferiblemente, los radicales R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo C_1 - C_4 , como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo y tert-butilo, alcoxi C_1 - C_4 , como metoxi, etoxi, n-propiloxi o isopropiloxi, o alcoxi C_1 - C_4 -alcoxi- C_1 - C_4 , como metoxietoxi, etoxietoxi, metoxi-n-propiloxi, etoxi-n-propiloxi.

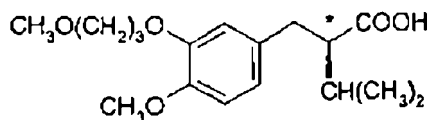
Preferiblemente R^1 y R^4 representan hidrógeno y R^2 y R^3 son, independientemente uno de otro, elegidos de entre los radicales adecuados y preferidos antes mencionados, diferentes de hidrógeno.

Preferiblemente R^2 representa metoxi-n-propiloxi y R^3 representa metoxi.

El radical R^5 representa preferiblemente alquilo C_1 - C_6 , preferiblemente alquilo C_3 - C_6 ramificado y en particular isopropilo.

De modo particularmente preferido A representa hidrógeno o un catión derivado de amoníaco, aminas primarias, metales alcalinos, y metales alcalinotérreos. En particular A representa H^+ , NH_4^+ o Li^+ .

En una forma especial de operar, el método acorde con la invención sirve para la producción en alta pureza óptica de “sintón ácido A” de la siguiente fórmula



Sintón ácido A

en particular con un valor ee de por lo menos 98% (* = estereocentro).

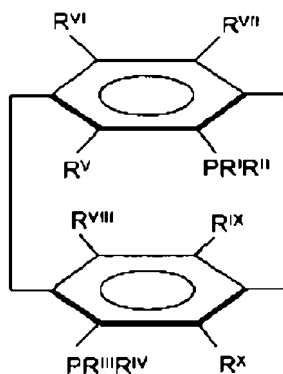
El método acorde con la invención hace posible la producción de compuestos ópticamente activos de la fórmula general I, como se describió antes, provenientes del isómero cis o preferiblemente de una mezcla de isómeros de compuestos de la fórmula general II. Se emplea preferiblemente una mezcla de isómeros cis/trans de compuestos de la fórmula general II, la cual contiene isómero cis en una cantidad de por lo menos 40%, preferiblemente en exceso. Preferiblemente la mezcla de isómeros empleada para la hidrogenación contiene entonces el isómero cis en una cantidad de por lo menos 50% en peso, particularmente preferido por lo menos 60% en peso y en particular por lo menos 70% en peso, referido al peso total de isómeros cis y trans.

Es un rasgo característico del método acorde con la invención, que en la mezcla de isómeros empleada para la hidrogenación enantioselectiva de compuestos de la fórmula general II, también está presente el isómero trans en cantidades no despreciables. De modo ventajoso, el método hace posible con esto la producción de compuestos ópticamente activos de la fórmula general I, provenientes de mezclas de isómeros cis/trans de compuestos de la fórmula general II, como son por ejemplo obtenibles de compuestos precursores mediante eliminación común 1,2, preferiblemente con una cierta estereoselectividad cis. Preferiblemente, la mezcla de isómeros cis/trans empleada para la hidrogenación de compuestos de la fórmula general II contiene el isómero trans en una cantidad de por lo menos 1% en peso, particularmente preferido por lo menos 5% en peso y en particular por lo menos 10% en peso, referido al peso total del isómero cis y trans.

De modo ventajoso, el método acorde con la invención hace posible la producción de compuestos de la fórmula I provenientes de mezclas de isómeros cis/trans en calidades de pureza técnica. Con esto puede en general renunciarse a la costosa etapa de purificación antes de la hidrogenación. Preferiblemente, las preparaciones de mezclas de isómeros cis/trans empleadas contienen por lo menos 80% en peso, particularmente preferido por lo menos 85% en peso, de isómeros cis y trans, referido al peso total de las preparaciones. Otros componentes presentes son por ejemplo solventes así como reactantes, productos intermedios y subproductos de pasos precedentes de reacción.

Para la hidrogenación se emplea preferiblemente un catalizador quiral de hidrogenación, el cual es capaz de hidrogenar la mezcla de isómeros cis/trans empleada con preferencia al isómero cuya configuración absoluta corresponde a la del isómero (R) del sintón ácido A. Se prefiere, aunque no es decisivo, un valor particularmente alto ee en la etapa de la hidrogenación asimétrica puesto que según el método acorde con la invención, ocurre un enriquecimiento enantiomérico adicional en la subsiguiente etapa de cristalización. Sin embargo, se encontró de modo sorprendente que con los catalizadores quirales de hidrogenación descritos en lo que sigue, a base de bisfosfano planoquiral con esqueleto de ciclofano, pueden hidrogenarse tanto el isómero cis como también el isómero trans en alta pureza óptica hasta dar el enantiómero deseado, es decir con valores ee de en cada caso por lo menos 50% (por ejemplo por lo menos 70%). Con el empleo de mezclas de isómeros cis/trans con un contenido cis de por lo menos 70% en peso (referido al peso total de isómeros cis y trans) se alcanzan por regla general valores ee de por lo menos 80%, en un contenido cis de 100% se alcanzan por regla general valores ee de por lo menos 90%.

De acuerdo con la invención, para la hidrogenación se emplea como catalizador un complejo de metal de transición, el cual abarca como ligando por lo menos un compuesto de la fórmula



donde

R^I , R^{II} , R^{III} y R^{IV} independientemente uno de otro representan alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heterarilo, y R^V , R^{VI} , R^{VII} , R^{VIII} , R^{IX} y R^X independientemente uno de otro representan hidrógeno, alquilo, alquilen-OH, alquilen- NE^1E^2 , alquilen-SH, alquilen- $OSiE^3E^4$, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heterarilo, OH, SH, óxido de polialquileno, polialquilenimina, alcoxi, halógeno, $COOH$, carboxilato, SO_3H , sulfonato, NE^1E^2 , nitro, alcocarbonilo, acilo o ciano, donde E^1 , E^2 , E^3 y E^4 en cada caso significan radicales iguales o diferentes, elegidos de entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo y alquilarilo.

Preferiblemente los radicales R^I , R^{II} , R^{III} y R^{IV} enlazados al átomo de fósforo son elegidos independientemente uno de otro de entre radicales arilo sustituidos y no sustituidos. Preferiblemente son radicales fenilo, los cuales pueden exhibir 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1, 2, o 3, en particular 1 o 2 sustituyentes, los cuales son elegidos preferiblemente de entre alquilo, alcoxi, halógeno, SO_3H , sulfonato, NE^1E^2 , alquilen- NE^1E^2 , trifluorometilo, nitro, carboxilo, alcocarbonilo, acilo y ciano. En los sustituyentes del fenilo, alquilo representa preferiblemente alquilo C_1-C_4 y en particular metilo, etilo, isopropilo y tert.-butilo, alcoxi representa preferiblemente alcoxi C_1-C_4 y en particular metoxi, alcocarbonilo representa preferiblemente alcocarbonilo C_1-C_4 . Se prefieren particularmente los radicales R^I , R^{II} , R^{III} y R^{IV} elegidos de entre fenilo, toluilo, metoxifenilo, metoxixililo o xililo, en particular entre fenilo o xililo. Preferiblemente R^I a R^{IV} representan todos fenilo o todos toluilo o todos metoxifenilo o todos xililo o todos metoxixililo. Los radicales

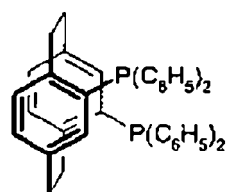
ES 2 337 826 T3

toluilo exhiben el grupo metilo preferiblemente en posición 4 respecto al átomo de fósforo. Los radicales metoxifenilo exhiben el grupo metoxi preferiblemente en posición 4 respecto al átomo de fósforo. Los radicales xililo exhiben los grupos metilo preferiblemente en posición 3 y 5 respecto al átomo de fósforo. Los radicales metoxixililo exhiben los grupos metoxi preferiblemente en la posición 4 y en ello exhiben preferiblemente los grupos metilo en posición 3 y 5 respecto al átomo de fósforo.

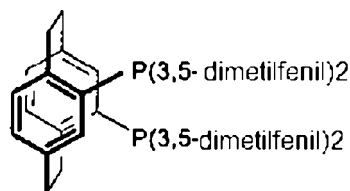
Preferiblemente por lo menos uno de los radicales R^V , R^{VI} y R^{VII} y/o uno de los radicales R^{VIII} , R^{IX} y R^X representan un radical diferente de hidrógeno y el resto de radicales representan hidrógeno. Preferiblemente el(los) radical(es) diferente(s) de hidrógeno es(son) elegido(s) de entre alquilo C_1-C_6 , alquilen C_1-C_4-OH , alquilen $C_1-C_4-OSi(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, alcoxi C_1-C_4 , alquilen $C_1-C_4-OC(\text{alquilo})_3$ y alquilen $C_1-C_4-OC(\text{arilo})_3$.

En una forma preferida de operar, los radicales R^V a R^X representan todos hidrógeno. En otra forma preferida de operar, uno de los radicales R^V , R^{VI} y R^{VII} y/o uno de los radicales R^{VIII} , R^{IX} y R^X es elegido de entre los radicales de las fórmulas $CH_2OSi(CH_2CH_3)_3$, CH_2OH , OCH_3 , $CH_2OC(CH_3)_3$ y $CH_2OC(C_6H_5)_3$, en particular entre los radicales de las fórmulas $CH_2OSi(CH_2CH_3)_3$, CH_2OH , OCH_3 y $CH_2OC(C_6H_5)_3$.

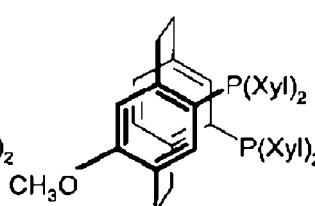
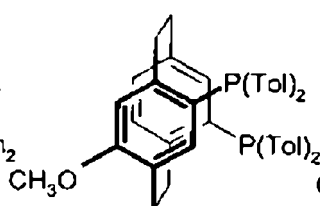
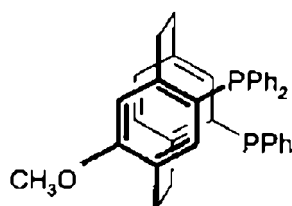
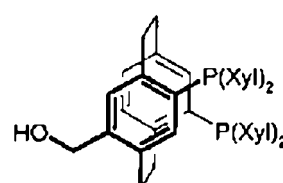
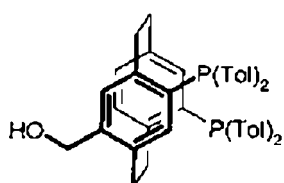
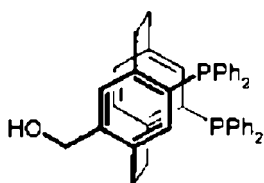
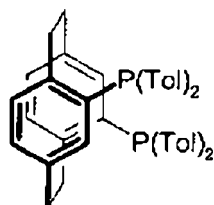
Como ligandos de bisfosfano planoquirales con esqueleto de ciclofano, son particularmente preferidos los ligandos de las siguientes fórmulas



(R)-Fanefos

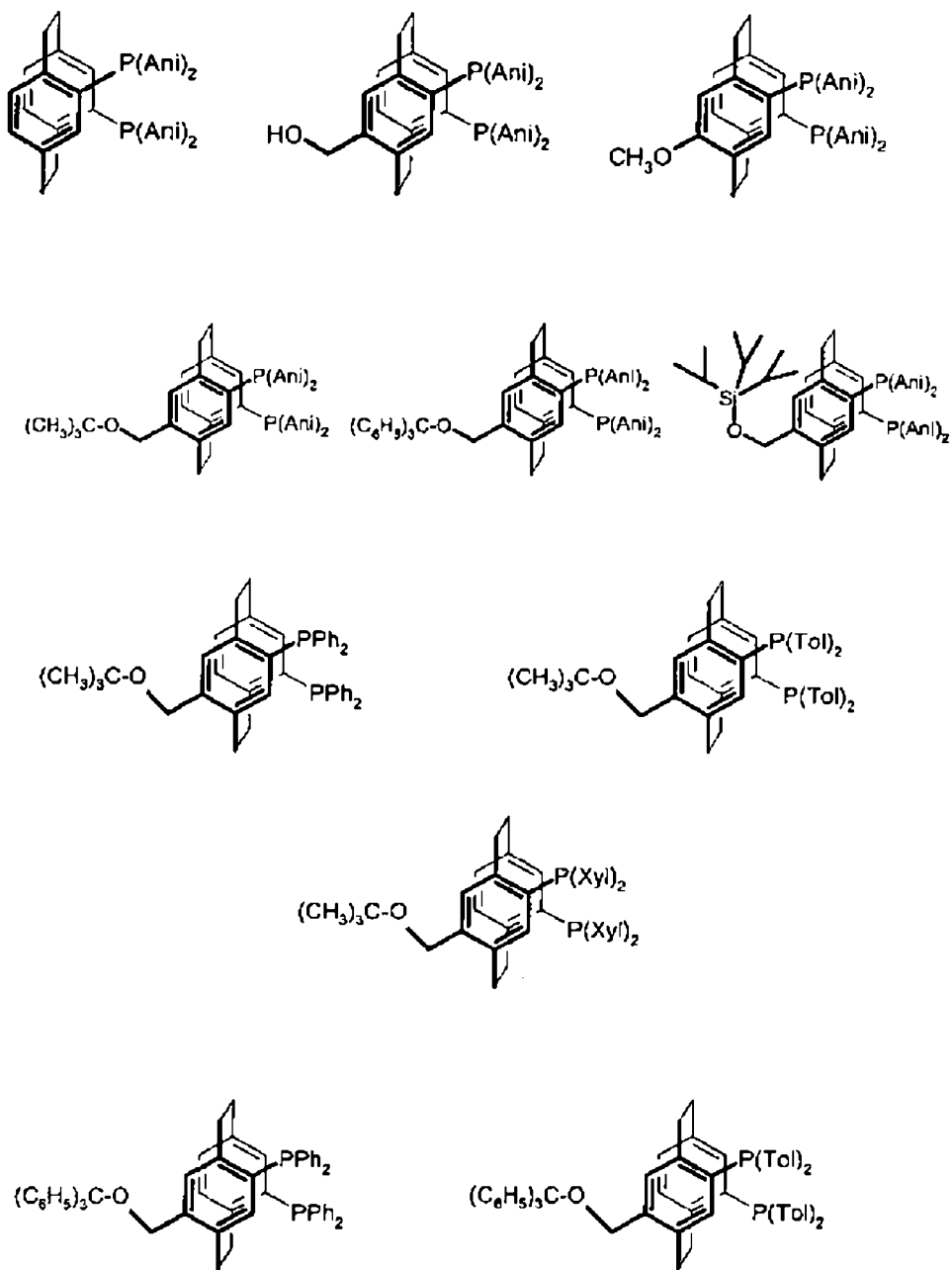


(R)-xilil-fanefos

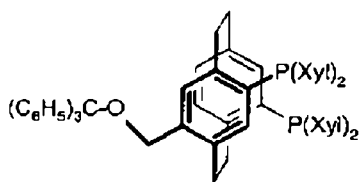


ES 2 337 826 T3

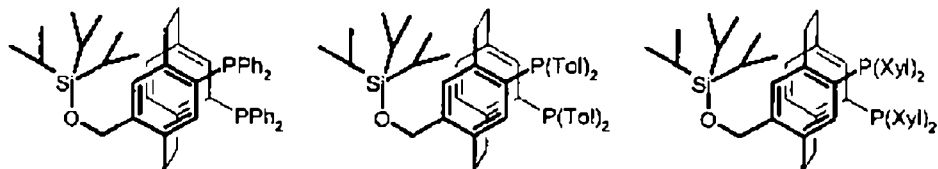
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



5

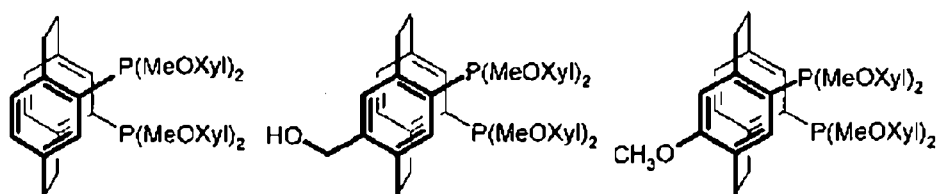


10



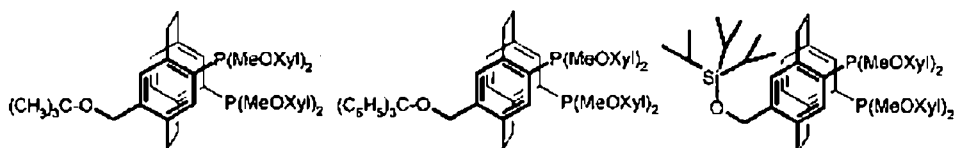
15

20



25

30



35

Fen = Fenil, Tol = 4-Metilfenil, Xilo = 3,5-Dimetilfenil, Ani = 4-Metoxifenil, MeOxil = 3,5-Dimetil-4-metoxifenil.

40

Son conocidas por los expertos paraciclofanfosfinas quirales adecuadas y son obtenibles comercialmente por ejemplo de Johnson Matthey Catalysts.

45

La asignación del descriptor quiral "R" a los ligandos reproducidos ocurrió de manera coincidente con P. J. Pye y K. Rossen, Tetrahedron: Asymmetry 9 (1998), S. 539 - 541 y corresponde a la descripción comercial de estos ligandos.

50

Para la hidrogenación enantioselectiva se emplea preferiblemente un complejo de un metal del grupo secundario VIII del sistema periódico, con por lo menos uno de los compuestos de bisfosfano planoquirales antes mencionados con esqueleto de ciclofano como ligando. Preferiblemente, el metal de transición es elegido de entre Pd, Pt, Ru, Rh, Ni e Ir. Se prefieren particularmente catalizadores a base de Rh, Ru y Ir. En particular, se prefieren catalizadores de Rh.

55

Se obtienen los complejos de fosfina-metal en la forma conocida por los expertos (por ejemplo Uson, Inorg. Chim. Acta 73, 275 1983, EP-A-0 158 875, EP-A-437 690) mediante reacción de la fosfina con complejos de los metales, los cuales contienen ligandos lábiles o hemilábiles. Con esto, pueden emplearse como fuentes de metales, complejos como Pd₂ (dibencilidenaetona)₃, Pd(Oac)₂, [Rh(COD)Cl]₂, [Rh(COD)₂]₂X, Rh(acac)(CO)₂, RuCl₂(COD), Ru(COD)(metalil)₂, Ru(Ar)Cl₂, Ar = arilo, tanto no sustituido como también sustituido, [Ir(COD)Cl]₂, [Ir(COD)₂]₂X, Ni(alil)X. En lugar de COD (= 1,5-ciclooctadieno) puede también emplearse NBD (= norbornadieno). Se prefieren [Rh(COD)Cl]₂, [Rh(COD)₂]₂X, Rh(acac)(CO)₂, RuCl₂(COD), Ru(COD)(metalil)₂, Ru(Ar)Cl₂, Ar = arilo, tanto no sustituido como también sustituido, [Ir(COD)Cl]₂ y [Ir(COD)₂]₂X así como el correspondiente sistema con NBD como reemplazo de COD. Son particularmente preferidos [Rh(COD)₂]₂X y [Rh(NBD)₂]₂X.

60

65

X puede ser cada uno de los aniones conocidos por los expertos, generalmente utilizables en la síntesis asimétrica. Son ejemplos de X, halógenos como Cl⁻, Br⁻, I⁻, BF₄⁻, ClO₄⁻, SbF₆⁻, PF₆⁻, CF₃SO₃⁻, BAR₄⁻. Son preferidos para X BF₄⁻, CF₃SO₃⁻, SbF₆⁻, ClO₄⁻, en particular BF₄⁻ y CF₃SO₃⁻.

ES 2 337 826 T3

Los complejos de fosfina-metal, como es conocido por los expertos, pueden ser generados ya sea *in situ* antes de la verdadera reacción de hidrogenación en el recipiente de reacción, o pueden ser también generados por separado, aislados y a continuación empleados. En ello, puede suceder que se ligue por lo menos una molécula de solvente en el complejo fosfina-metal. Los solventes comunes (por ejemplo metanol, dietiléter, diclorometano) son conocidos por los expertos para la producción de complejos.

Como es conocido por los expertos, los complejos fosfina-metal o bien fosfina-metal-LM representan precatalizadores con por lo menos un ligando lábil o hemilábil, a partir del cual se genera el verdadero catalizador bajo las condiciones de hidrogenación.

Como solventes para la reacción de hidrogenación son adecuados todos los solventes conocidos por los expertos para la hidrogenación asimétrica. Son solventes preferidos los alquilalcoholes pequeños como metanol, etanol, isopropanol, así como tolueno, TF, acetatos. En el método acorde con la invención es particularmente preferido el empleo de metanol como solvente.

Por regla general, la hidrogenación acorde con la invención es llevada a cabo a una temperatura de -20 a 200°C, preferiblemente a 0 a 150°C y de modo particularmente preferido 20 a 120°C.

Para el método de hidrogenación acorde con la invención, la presión de hidrógeno puede variar en un rango entre 0,1 bar y 325 bar. Se obtienen muy buenos resultados en un rango de presión de 1 a 300 bar, preferiblemente 5 a 250 bar.

El método acorde con la invención hace posible preferiblemente la hidrogenación enantioselectiva en relaciones sustrato/catalizador (s/c) de por lo menos 1000 : 1, particularmente preferido por lo menos 10000 : 1 y en particular 30000 : 1. En ello, con relaciones sustrato/catalizador de 30000 : 1 se logran de manera ventajosa valores ee de por lo menos 80% (con el empleo de una mezcla de isómeros cis/trans, la cual contiene por lo menos 70% de isómero cis, referido al peso total de isómeros cis y trans). Esta es una ventaja decisiva respecto a los catalizadores de hidrogenación empleados en los métodos conocidos.

Los catalizadores de hidrogenación antes descritos (o bien -precatalizadores) pueden también ser inmovilizados de una manera adecuada, por ejemplo mediante adsorción, injerto, unión sobre grupos funcionales adecuados como grupos ancla, etc., sobre un soporte adecuado como por ejemplo sobre vidrio, gel de sílice, resinas sintéticas, soportes de polímero, etc.. Ellos son entonces adecuados también para el empleo como catalizadores en fase sólida. De modo ventajoso, según este método baja más el consumo del catalizador. Los catalizadores antes descritos son adecuados también para una ejecución continua de la reacción, por ejemplo después de inmovilización, como se describió antes, en forma de catalizadores en fase sólida.

En una forma preferida de operar, la hidrogenación ocurre de manera continua. La hidrogenación continua puede suceder en una o preferiblemente en varias zonas de reacción. Pueden formarse varias zonas de reacción en varios reactores o mediante ámbitos espacialmente diferentes dentro de un reactor. En el empleo de varios reactores puede en cada caso tratarse de reactores iguales o diferentes. Estos pueden exhibir en cada caso características de mezclado iguales o diferentes y/o están subdivididos una o varias veces mediante estructuras internas. Los reactores pueden estar conectados a voluntad uno a otro, por ejemplo en paralelo o en serie.

Para la hidrogenación, los expertos conocen reactores adecuados de presión fija. Entre ellos cuentan los reactores generales comunes para reacciones gas-líquido, como por ejemplo reactores de tubos, reactores de haz de tubos, recipientes con agitación, reactores de circulación de gas, columnas de burbujas, etc., los cuales dado el caso pueden estar llenados o subdivididos mediante estructuras internas.

Se prefiere un método para la hidrogenación continua, en el cual

i) En una primera zona de reacción se alimenta una mezcla de isómeros de compuestos de la fórmula general II e hidrógeno y reacciona en presencia de un catalizador quiral de hidrogenación hasta dar una conversión parcial,

ii) se toma una corriente de la primera zona de reacción y se hidrogena en por lo menos otra zona de reacción.

En una primera forma preferida de operar, se emplea un reactor para la ejecución del antes mencionado método de hidrogenación continua en cascada, el cual exhibe dos o más de dos zonas de reacción, lo cual es llevado a cabo por estructuras internas. En estas estructuras internas puede tratarse por ejemplo de láminas perforadas, cuerpos rellenos, empaquetados o combinaciones de ellos. En una segunda forma preferida de operar, para la ejecución del método de hidrogenación continuo en cascada antes mencionado se emplea un sistema de reacción que consiste en dos reactores conectados en serie.

En general, la temperatura para la hidrogenación está en todas las zonas de reacción en un rango de aproximadamente 10 a 200°C, preferiblemente 20 a 150°C. En caso de desearse, en la segunda zona de reacción puede ajustarse otra zona de reacción, preferiblemente a una temperatura más alta que la primera zona de reacción, o bien en la zona subsiguiente de reacción una temperatura más alta que la de la zona de reacción precedente, por ejemplo para alcanzar

un rendimiento lo más completo posible en la hidrogenación. En todas las zonas de reacción, ésta ocurre preferiblemente a una presión de hidrógeno en un rango de aproximadamente 1 a 300 bar, preferiblemente 5 a 250 bar. En caso de desearse, en la segunda o bien una siguiente zona de reacción puede ajustarse una presión de hidrógeno más alta que en la primera o bien en una zona de reacción precedente.

5

El volumen de reactor y/o el tiempo de residencia de la primera zona de reacción se elige de modo que en general reacciona por lo menos aproximadamente el 10% de la mezcla de isómeros alimentada. Preferiblemente, el rendimiento en la primera zona de reacción, referido a la mezcla de isómeros alimentada, asciende a por lo menos 80%.

10

Para la recuperación del calor de reacción generado durante la hidrogenación exotérmica puede dotarse la primera y/o la(s) siguiente(s) zona(s) de reacción con un dispositivo de enfriamiento. La recuperación del calor de reacción puede ocurrir mediante enfriamiento de un flujo circulante externo o mediante enfriamiento interno en por lo menos una de las zonas de reacción. Para el enfriamiento interno pueden emplearse los dispositivos comunes para ello, en general módulos de cuerpos huecos, como tubos Field, serpentines de tubos, placas de intercambio térmico, etc. En tanto la mezcla de reacción hidrogenada en la segunda o en una subsiguiente zona de reacción exhiba sólo una fracción tan pequeña de compuestos que pueden ser hidrogenados, tal que el calor de reacción presente en la reacción no sea suficiente, para mantener la temperatura deseada en la zona de reacción puede también ser necesario un calentamiento de la segunda o una subsiguiente zona de reacción. Esto puede ocurrir de manera análoga a la recuperación del calor de reacción antes descrita, mediante calentamiento de un flujo circulante externo o mediante calentamiento interno en la zona de reacción. En una operación adecuada, para el temperado de la segunda o una subsiguiente zona de reacción se emplea el calor de reacción de la primera o bien una zona de reacción precedente.

Además, para el calentamiento de los reactantes puede emplearse el calor de reacción retirado de la mezcla de reacción. En una modificación especial del método, se emplea una cascada de dos reactores conectados en serie, donde la reacción en el segundo reactor es ejecutada de manera adiabática. En el marco de la presente invención, este concepto es entendido en el sentido técnico y no en el sentido físicoquímico. De este modo, debido a la reacción exotérmica de hidrogenación la mezcla de reacción experimenta un aumento en la temperatura con el paso a través del segundo reactor. Se entiende por conducción adiabática de la reacción, un procedimiento en el cual la cantidad de calor liberada en la hidrogenación es recuperada de la mezcla de reacción en el reactor y no se aplica ningún enfriamiento mediante dispositivos para el efecto. Con ello se retira el calor de reacción con la mezcla de reacción desde el segundo reactor, prescindiendo de una fracción residual, la cual es desprendida del reactor hacia los alrededores por conducción y radiación natural del calor.

Para la disminución del gradiente de temperatura en todas las zonas de reacción, en el empleo de un enfriamiento externo puede retirarse el flujo de alimentación de los posreactores hacia el intercambiador de calor externo. Con ello baja la temperatura de entrada del posreactor hacia la temperatura de salida del intercambiador de calor y la temperatura de salida del reactor principal está por debajo. Con ello, se baja la temperatura de salida de la subsiguiente zona de reacción.

40

En una forma de operar, en por lo menos una de las zonas empleadas de reacción o en la totalidad del sistema de reacción, puede ocurrir un mezclado adicional. Un mezclado adicional es particularmente ventajoso, cuando la hidrogenación ocurre mediante grandes tiempos de residencia de la mezcla de reacción. Para el mezclado pueden por ejemplo emplearse los flujos introducidos en la zona de reacción, en lo que se introducen estos en las respectivas zonas de reacción por dispositivos adecuados de mezclado, como toberas. Para el mezclado también pueden emplearse corrientes conducidas en un circuito externo desde las respectivas zonas de reacción. En una forma especial de operación, el sistema de reactor exhibe un espacio de gas, el cual saca un flujo en forma de gas y, dado el caso después de temperado en un intercambiador de calor, se dosifica nuevamente la mezcla líquida de reacción (método de ciclo de gas) por un dispositivo adecuado de mezclado, preferiblemente una tobera. La succión del gas del circuito desde el espacio de gas ocurre preferiblemente mediante el dispositivo de mezcla, el cual está conformado como un eyector.

La alimentación del hidrógeno necesario para la hidrogenación puede ocurrir en la primera zona de reacción así como adicionalmente en la(s) siguiente(s). Preferiblemente, la alimentación de hidrógeno ocurre sólo en la primera zona de reacción.

55

El producto de la hidrogenación puede ser sometido, antes del enriquecimiento en enantiómero, a una operación de separación de uno o varios pasos, donde se obtiene por lo menos una corriente que contiene la mayor cantidad del producto de hidrogenación y, dado el caso, adicionalmente una corriente que contiene el catalizador de hidrogenación. Con esto, el producto de la hidrogenación puede ser sometido ante todo a un desgasificado para aislar el exceso de hidrógeno. La fase líquida resultante, la cual contiene el producto de hidrogenación, el catalizador así como dado el caso el solvente empleado, puede entonces ser separada nuevamente según métodos conocidos por los expertos. Entre ellos se cuenta la separación térmica mediante destilación o una separación por extracción.

Para el posterior acondicionamiento, se somete la mezcla de enantiómeros obtenida en la hidrogenación a una cristalización de enriquecimiento en enantiómeros mediante adición de un formador básico de sales. Son formadores básicos de sales adecuados las aminas comunes asimétricas conocidas por los expertos, como por ejemplo (R)-fenetilamina. Mediante el empleo de tales aminas asimétricas se alcanzan por regla general valores ee de aproximadamente

65

99,5%. De modo sorprendente, se encontró que para la cristalización de enriquecimiento en enantiómeros también pueden emplearse como formadores de sales, compuestos básicos quirales. Preferiblemente, éstos son elegidos de entre amoníaco, aminas primarias como metilamina, etilamina, n-propilamina, isopropilamina, n-butilamina, n-pentilamina, n-hexilamina, ciclohexilamina, hidróxidos alcalinos como KOH, NaOH, LiOH, e hidróxidos alcalinotérreos como Ca(OH)₂ y Mg(OH)₂.

Preferiblemente, la cristalización de enriquecimiento en enantiómeros ocurre desde un solvente que es elegido entre solventes orgánicos, preferiblemente solventes orgánicos miscibles en agua, mezclas de solventes así como mezclas de solventes orgánicos miscibles en agua y agua. Son solventes orgánicos adecuados los alcoholes monovalentes, como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, ciclohexanol; polioles, como etilenglicol y glicerina; éteres y glicoléteres, como dietiléter, dibutiléter, anisol, dioxano, tetrahidrofurano, mono-, di-, tri- y polialquilenglicoléter; cetonas como acetona, butanona, ciclohexanona; mezclas de los solventes antes mencionados así como mezclas de solventes individuales o varios de los solventes mencionados con agua. Como solventes se prefieren particularmente alcoholes y mezclas de alcoholes-agua y especialmente isopropanol y mezclas de isopropanol-agua.

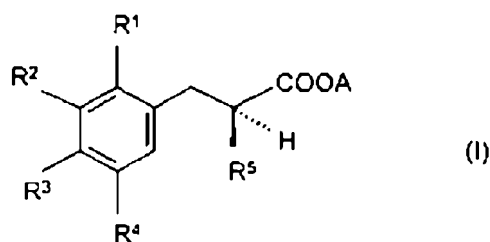
En una forma adecuada de proceder, el producto de la hidrogenación de enriquecimiento en enantiómero puede ser disuelto o suspendido en el solvente y a continuación puede adicionarse el formador de sales como disolución en el mismo o en un solvente diferente o en forma sólida. Así es posible por ejemplo disolver el producto de la hidrogenación en una cantidad de solvente suficiente para la total disolución y a continuación añadir una solución acuosa de formador de sales. En una forma preferida de operar se disuelve el producto de hidrogenación en isopropanol y a continuación se le añade una solución acuosa de amoníaco. Es adecuada por ejemplo una solución acuosa de amoníaco al 20 a 30%. En otra forma preferida de operar, se disuelve el producto de hidrogenación en isopropanol y se le añade LiOH sólido y a continuación se agita la suspensión resultante. Por ejemplo, un tiempo suficiente de agitación está en el rango de aproximadamente 10 minutos a 12 horas, preferiblemente 20 minutos a 6 horas, en particular 30 minutos a 3 horas.

La temperatura en la cristalización de enriquecimiento en enantiómeros está en general en el rango entre el punto de fusión y el punto de ebullición del solvente o bien mezcla de solventes empleados. En una forma adecuada de operar, la temperatura puede ser aumentada y/o disminuida una o varias veces en el curso de la cristalización, para iniciar la formación del cristal y/o para completar la precipitación del enantiómero deseado.

De modo ventajoso, el sólido aislado después de la cristalización para enriquecimiento en enantiómero exhibe un valor ee de por lo menos 98%, particularmente preferido de por lo menos 99% y en particular mayor a 99,5%.

En caso de desearse, los compuestos aislados durante la cristalización para el enriquecimiento de enantiómeros pueden ser sometidos a una adición de protón o a un intercambio catiónico. De este modo es por ejemplo posible, para la adición de protón para obtener un compuesto ópticamente activo de la fórmula I, donde A representa hidrógeno, poner en contacto el producto de la cristalización con un ácido adecuado, preferiblemente un ácido mineral, como HCl, H₂SO₄, H₃PO₄. En una forma adecuada del procedimiento, se disuelve o suspende el producto de la cristalización en agua y a continuación mediante adición de ácido se ajusta el valor de pH hasta aproximadamente 0 a 4, preferiblemente aproximadamente 1. Para aislar el ácido libre es posible extraer la solución o suspensión acidificada con un solvente orgánico adecuado, por ejemplo un éter, como metilbutiléter, un hidrocarburo o mezcla de hidrocarburos como por ejemplo un alcano, como pentano, hexano, heptano, o una mezcla de alcanos, ligroina o éter de petróleo, o hidrocarburos aromáticos, como tolueno. Un agente de extracción preferido es el tolueno. En esta forma del procedimiento puede obtenerse de forma casi cuantitativa el ácido, donde también permanece el valor ee obtenido.

En una forma preferida de operar, el método acorde con la invención hace posible la producción de compuestos ópticamente activos de la fórmula I con la siguiente configuración absoluta

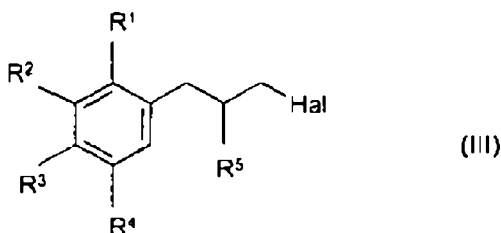


donde R¹ a R⁵ y A tienen los significados antes indicados. Con ello, el método acorde con la invención es adecuado de manera particularmente ventajosa para la fabricación de productos intermedios, los cuales adecuados para la elaboración ulterior de sintón A y derivados de sintón A.

ES 2 337 826 T3

La invención hace posible la producción de compuestos ópticamente activos de la fórmula general III

5



10

donde R¹ a R⁵ exhiben los significados antes indicados y Hal representa Cl, Br o I, donde

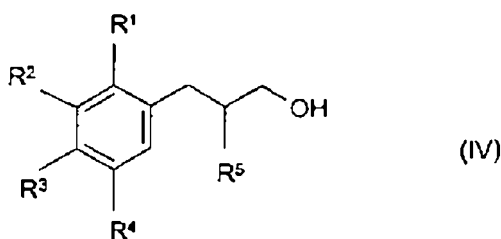
15

- mediante la adición de un protón, se transforma en el ácido un compuesto de la fórmula general I, como se definió antes, para el caso de que A no represente un catión metálico o protón,

20

- se somete el ácido, obtenido dado el caso después de la adición de un protón o una sal metálica del mismo, a una reducción para obtener un alcohol de la fórmula general IV,

25



30

donde R¹ a R⁵ tienen los significados antes indicados y

35

- se somete el alcohol de la fórmula IV a una halodeshidroxilación para obtener el compuesto ópticamente activo de la fórmula III.

40

Para la reducción, se emplea el compuesto de la fórmula I preferiblemente en forma del ácido libre. Para transformar los compuestos de la fórmula I en el ácido libre, donde A representa un equivalente catiónico diferente de protones, puede procederse como se describió antes. Para ello, preferiblemente se pone en contacto el compuesto de la fórmula I con un ácido mineral, como HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄. Preferiblemente, la adición de protón al compuesto de la fórmula I ocurre en un medio acuoso. El aislamiento del ácido libre ocurre preferiblemente con un solvente orgánico adecuado, preferiblemente mediante extracción con solvente que no es miscible en agua o sólo es poco miscible en agua. Son solventes adecuados por ejemplo los éteres, como el dietiléter, metilbutiléter y metil-tert.-butiléter, los hidrocarburos antes mencionados o mezclas de hidrocarburos, sustancias aromáticas como tolueno, así como sustancias aromáticas halogenadas, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano. Preferiblemente, el aislamiento y/o purificación del ácido ocurre mediante extracción de una fase orgánica que contiene el ácido, con una fase acuosa. En tal forma de proceder, puede obtenerse el ácido como se describió previamente casi cuantitativamente, donde así mismo se mantiene el valor obtenido ee.

50

Para la reducción de los compuestos de la fórmula I, donde A representa un protón o un catión metálico, son adecuados principalmente los reactivos comunes para reducir ácidos carboxílicos hasta alcoholes, como hidruros complejos, así como métodos de hidrogenación catalítica con hidrógeno molecular. En J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4^a edición, editorial John Wiley & Sons (1992), p. 1212 así como tabla 19.5, p. 1208, se describen métodos y condiciones de reacción adecuados, de lo cual se hace aquí referencia. Preferiblemente se emplean hidruros complejos, como LiAlH₄, AlH₃, LiAlH(OCH₃)₃, LiAlH(O-t.-C₄H₉)₃, (i.-C₄H₉)₂AlH (= DIBALH), NaAl(C₂H₅)₂H₂, NaAl(CH₃OC₂H₄O)₂H₂ (= vitruro), etc.

60

La transformación del alcohol de la fórmula general IV obtenido en la reducción, en un halogenuro de alquilo puede ocurrir según métodos comunes conocidos por los expertos. En J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4^a edición, editorial John Wiley & Sons (1992), pp. 431 - 433 se describen métodos adecuados, de lo cual se hace aquí referencia. Para la halodeshidroxilación se emplean preferiblemente un haloácido, como HCl, HBr, HI, o un halogenuro inorgánico, como SOCl₂, PCl₅, PCl₃, POCl₃, etc. Preferiblemente se transforma el alcohol en el correspondiente cloruro de alquilo (Hal = Cl). En una forma particularmente preferida de operar del método acorde con la invención, en ello se trata del síntón A.

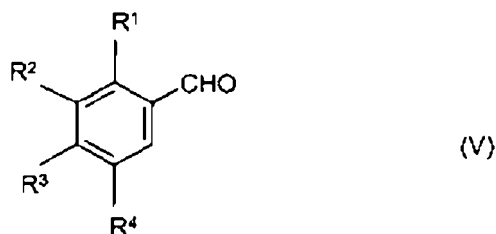
65

El compuesto de la fórmula III puede, en caso de desearse, ser sometido a una purificación final según métodos comunes conocidos por los expertos, por ejemplo mediante separación por cristalización a partir de un solvente adecuado.

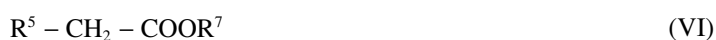
ES 2 337 826 T3

De modo adecuado, el método acorde con la invención puede ser empleado como parte de una síntesis total para la producción de sintón A y derivados de sintón A. De allí que es objetivo de la invención un método, como se definió antes, en el cual

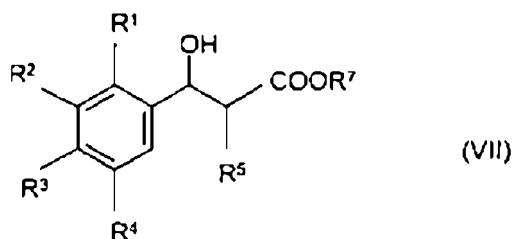
5 a) se hace reaccionar un aldehído aromático de la fórmula general V



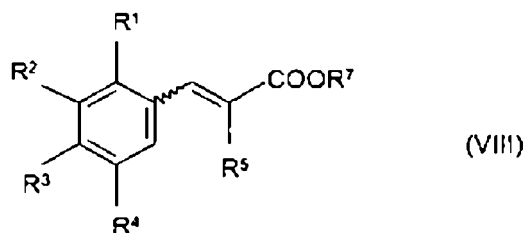
donde R¹ a R⁴ tiene los significados indicados antes, con un éster carbónico de la fórmula general VI



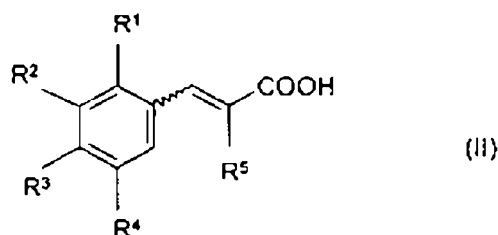
donde R⁵ tiene los significados indicados en la reivindicación 1 y R⁷ representa alquilo, cicloalquilo, arilo o alquilarilo, para obtener compuestos de la fórmula general VII,



b) se transforma el grupo hidroxilo de los compuestos de la fórmula VII en un mejor grupo saliente y se somete a una eliminación para obtener compuestos de la fórmula general VIII



c) se someten los compuestos de la fórmula VIII a una hidrólisis del éster para obtener compuestos de la fórmula general II



65 d) los compuestos de la fórmula II son sometidos a una hidrogenación enantioselectiva en presencia de un catalizador quiral de hidrogenación empleado de acuerdo con invención, para obtener una mezcla de enantiómeros enriquecida en un enantiómero,

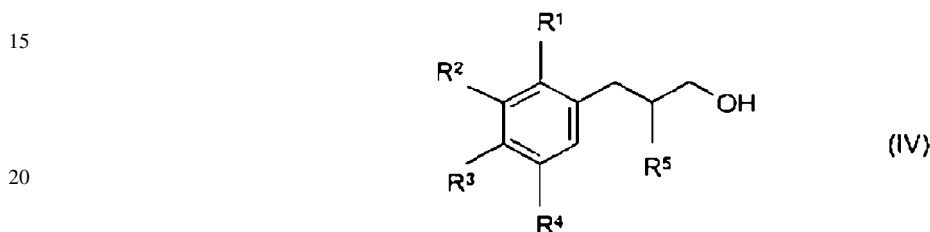
ES 2 337 826 T3

e) se somete la mezcla de enantiómeros obtenida en la hidrogenación en la etapa d) a una posterior cristalización para enriquecimiento de enantiómeros mediante la adición de un formador básico de sales en un solvente y se aísla la materia sólida formada en ello, enriquecida respecto a un estereoisómero,

5 f) dado el caso, el isómero aislado en la etapa e) es sometido a la adición de protón o a un intercambio catiónico para obtener el compuesto ópticamente activo de la fórmula I,

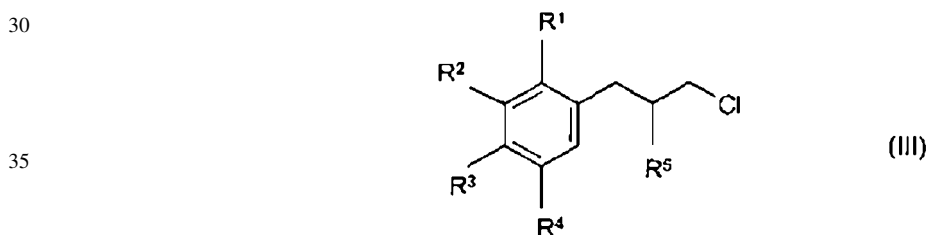
g) para el caso en que en el compuesto de la fórmula I el radical represente un equivalente catiónico diferente de hidrógeno y cationes metálicos, éste es sometido a una adición de protón,

10 h) el ácido o la sal metálica del mismo son sometidos a una reducción para obtener un alcohol de la fórmula general IV

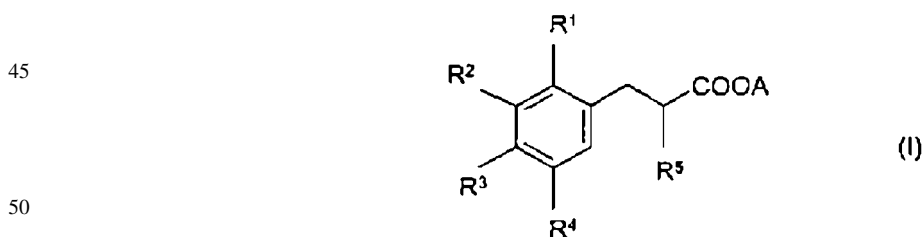


y

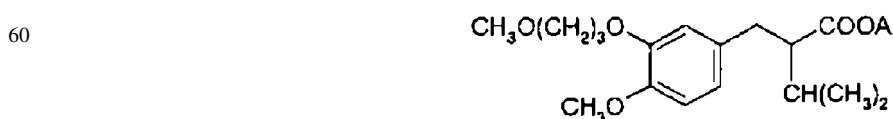
25 i) el alcohol de la fórmula IV es sometido a una halodehidroxilación para obtener el compuesto ópticamente activo de la fórmula III



40 Los compuestos ópticamente activos de la fórmula general I obtenidos como productos intermedios según el método acorde con la invención



55 donde R¹ a R⁵ tienen los significados antes indicados y A representa un catión derivado del amoníaco, aminas primarias, metales alcalinos y metales alcalinotérreos, son nuevos y así mismo objetivo de la invención. Preferiblemente, R⁵ en los compuestos de la fórmula I representa un radical alquilo C₃-C₈ ramificado y en particular isopropilo. Los compuestos acordes con la invención exhiben preferiblemente la siguiente fórmula:



En particular, se trata de compuestos donde A representa NH₄⁺ o Li⁺.

ES 2 337 826 T3

Los aldehídos aromáticos de la fórmula V empleados como reactantes en la etapa a) son obtenibles comercialmente o pueden ser producidos según métodos comunes, conocidos por los expertos. En una forma adecuada de operar para la producción de "sintón A", puede por ejemplo someterse la función hidroxilo de 3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (isovainillina) a una formación de éter para obtener 3-(3-metoxipropoxi)-4-metoxibenzaldehído como compuesto de la fórmula V.

Para la reacción de aldehídos aromáticos con ésteres carbónicos, sobre los cuales en el sentido de una reacción aldólica poseen átomos ácidos de hidrógeno, se describen condiciones adecuadas del método por ejemplo en J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4ª edición, editorial John Wiley & Sons (1992), pp. 944 - 951, sobre lo cual se hace aquí referencia. Por regla general, la reacción ocurre en presencia de una base fuerte, la cual es elegida preferiblemente de entre alcoholatos de metales alcalinos, como etanolato de sodio, etanolato de potasio, tert.-butanolato de potasio, hidruros de metales alcalinos, como hidruro de sodio, amidas secundarias como amida de litio, diisopropilamida de litio, etc. La reacción ocurre preferiblemente en un rango de temperatura de -80 a +30°C, en particular de -60 a +20°C. Son solventes adecuados por ejemplo los éteres, como dietiléter, tetrahidrofurano y dioxano, compuestos aromáticos, como benceno, tolueno y xileno, etc.

Así mismo, en principio es conocida la deshidratación en la etapa b) de la reacción. Preferiblemente la transformación del grupo hidroxilo en un mejor grupo saliente ocurre mediante la reacción con un ácido sulfónico o un derivado del mismo, como ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido metilsulfónico, ácido trifluorometilsulfónico o un derivado del mismo, como por ejemplo un halogenuro. En una forma preferida de operar, la deshidratación ocurre en un solvente capaz de formar con agua un azeótropo de bajo punto de ebullición, como benceno o preferiblemente tolueno. La eliminación del agua formada durante la reacción puede entonces ocurrir mediante destilación de azeótropo (remoción), según métodos comunes conocidos por los expertos. En esta forma de proceder es posible emplear el ácido capaz de formar el grupo saliente, sólo en cantidades catalíticas. Se encontró que mediante esta forma de proceder se obtienen de manera ventajosa mezclas de isómeros cis/trans de compuestos de la fórmula VIII, los cuales contienen el isómero cis en exceso.

En principio se conocen métodos para la hidrólisis de ésteres carbónicos (etapa c)) hasta dar el correspondiente ácido carbónico o sales del mismo y se describen por ejemplo en J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4ª edición, editorial John Wiley & Sons (1992), pp. 378 - 383, sobre lo que se hace aquí referencia. En principio, la hidrólisis de los ésteres puede ocurrir por la vía ácida o por la básica.

En relación con las etapas d) a i) del método, en las precedentes formas de operar se hace referencia en toda la extensión, a condiciones adecuadas y preferidas del método.

En las figuras 1 y 2 se representan y son aclaradas en lo que sigue, modificaciones ventajosas de la etapa de hidrogenación del método acorde con la invención, considerando una operación continua de la reacción del método acorde con la invención.

La figura 1 muestra la representación esquemática de una cascada de reactores de dos etapas adecuada para la ejecución del método de hidrogenación, donde por razones de claridad en la representación se omiten los detalles que no son relevantes para la aclaración. La instalación abarca un primer reactor de hidrogenación (1) y un segundo reactor de hidrogenación (8). El reactor de hidrogenación (1) es operado como reactor de circulación y al reactor de hidrogenación (8) es operado como reactor de tubos de flujo adiabático. Por la tubería (2) se introduce hidrógeno gaseoso a presión en el reactor (1), y por la tubería (3) se introduce en el reactor (1) una solución del compuesto que se va a hidrogenar. Cuando el catalizador no está presente en la solución de reactantes, él es conducido por otra tubería (10) bien sea directamente al reactor o antes de la bomba de circulación. Por la tubería (4) y la bomba (5) se descarga un producto del reactor (1), se enfría en el intercambiador de calor (6) y se divide en dos corrientes parciales (7a) y (7b). La corriente parcial (7a) es conducida nuevamente como corriente de circulación al reactor (1). La distribución característica de tiempos de residencia en el reactor (1) depende esencialmente del flujo bombeado (7a). A través de la tubería (7b) se conduce el segundo flujo parcial hasta que se ha completado la hidrogenación en el reactor (8). El flujo de descarga (4) puede contener disuelto o en forma de gas partes por ejemplo de hidrógeno. En una forma alternativa de operar, se conduce el flujo (4) a un recipiente separador de gases y las partes en forma de gas son conducidas por la tubería independiente (11) al reactor (8). En otra forma alternativa de operar, la carga del reactor (8) con hidrógeno no ocurre sobre una alimentación en forma de gas retirada del reactor (1), sino con hidrógeno fresco sobre una tubería independiente. El producto de hidrogenación abandona el reactor (8) por la tubería (9).

La figura 2 muestra la representación esquemática de un reactor adecuado para la ejecución del método de hidrogenación, de dos compartimentos de hidrogenación, donde nuevamente por razones de claridad en la representación se omiten los detalles que no son relevantes para la aclaración de la invención. El reactor abarca dos compartimentos de hidrogenación (1) y (2), los cuales son operados en retromezcla. El compartimento (1) es operado como reactor de serpentín de chorro. En el compartimento (2) ocurre la hidrogenación bajo condiciones cuasi-adiabáticas. Mediante la bomba de circulación (5) se toma una corriente de evacuación del compartimento (1) y se conduce conjuntamente con el gas hidrógeno (3) a través del intercambiador de calor (6) a la tobera reguladora de flujo (9). En caso de necesidad, puede conducirse hidrógeno gaseoso por la tubería (10) hacia la tobera (9). El flujo de expulsión de la tobera (9) es limitado mediante la chapa de rebote (11). La conducción hacia el posreactor (2) ocurre a través de una abertura

ES 2 337 826 T3

de fondo con por lo menos un hueco (13). Para mejorar el mezclado puede emplearse una circulación de gas (12) mediante el uso de un eyector (9). El producto de hidrogenación es retirado del espacio de líquido del compartimiento (2) por la tubería (14).

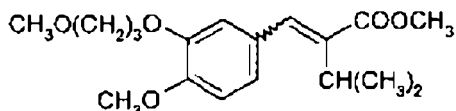
5 Se aclara la invención mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

10 Ejemplo 1

Producción de

15



20

25

30

A una solución de 88,5 g de diisopropilamina en 300 ml de tetrahidrofurano se añadieron a -50°C por goteo 544 ml de una solución al 15% de n-butillitio en hexano, 98,2 g de isovalerato de metilo en 45 ml de tetrahidrofurano y 170 g de 4-metoxi-3-(3-metoxipropilo)-benzaldehído en 75 ml de tetrahidrofurano. Se dejó calentar la solución resultante en un período de 2 h hasta temperatura ambiente y se agitó por 1 h adicional a esta temperatura. A continuación se añadieron gota a gota 300 ml de agua a la solución de reacción, se ajustó a 1 el valor de pH con HCl concentrado, se separaron las fases y a continuación se extrajo la fase acuosa dos veces con 300 ml de tolueno. Se juntaron las fases orgánicas y se evaporó el solvente en un evaporador rotativo. Se recibió el residuo en 500 ml de tolueno, se le añadieron 6 g de ácido p-toluensulfónico y a continuación se calentó por 3,5 h en el separador de agua bajo reflujo. Se lavó la mezcla de reacción con 150 ml de solución saturada de NaHCO₃ y 300 ml de agua, se secó sobre sulfato de sodio y se retiró el solvente en el evaporador rotativo. Se obtuvieron 242 g de producto.

Se analizó el producto de reacción mediante HPLC según el siguiente método:

Columna: Waters Symmetry C18 5 μm, 250 x 4,6 mm.

35

Eluyente: A) H₃PO₄ al 0,1% vol en agua, B) H₃PO₄ al 0,1% vol en CH₃CN.

Gradiente (referido al eluyente B): 0 min (35%) 20 min (100%) 30 min (100%) 32 min (35%).

40

Flujo: 1 ml/min, temperatura: 20°C, volumen de inyección: 5 μl.

Detección: Detector UV a 205 nm, AB = 4 nm.

45

Mediante este método eluyó el éster cis a 15,7 min, el éster trans a 16,2 min, el ácido cis a 10,6 min, el ácido trans a 10,9 min y el aldehído aromático empleado como reactante a 7,9 min.

El producto obtenido contenía 69,1% de éster cis, 21,0% de éster trans, 0,8% de aldehído, no se asignaron componentes residuales (% de la superficie de los picos del HPLC).

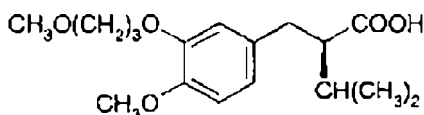
50

La hidrólisis de la mezcla de ésteres obtenida puede ocurrir de acuerdo con métodos comunes, por ejemplo con KOH en una mezcla etanol/agua.

Ejemplo 2

55 *Producción de*

60



65

En un autoclave de acero de 300 ml había 30,1 g de la mezcla de ácidos cis/trans obtenida después de la hidrólisis de los ésteres en 55,4 g de metanol bajo atmósfera de gas protector. Después de la adición de 2,05 mg de (R)-fanefos-Rh-(COD)BF₄ x 1 (C₂H₅)₂O se hidrogenó por 12 h a una presión de hidrógeno de 200 bar y una temperatura de 100°C. Después de 12 h, la hidrogenación era cuantitativa. El exceso de enantiómero del producto fue de 83%.

ES 2 337 826 T3

El análisis tanto del producto de la hidrogenación como también de la subsiguiente cristalización (ejemplos 3 y 4) ocurrió por medio de HPLC de acuerdo con el siguiente método:

Columna: QUIRALPAK AD-H (250 x 4,6 mm).

Eluyente: mezcla de 950 ml de n-heptano, 50 ml de etanol y 2 ml de ácido trifluoroacético.

Flujo: 1,0 ml/min, temperatura de la columna 25°C, volumen de inyección 25 μ l.

Detección: detector UV a 225 nm.

En este método eluyó el isómero cis (reactante) a 22,3 min, el isómero trans (reactante) a 30,7 min, el enantiómero (S) (producto) a 11,7 min y el enantiómero (R) (producto) a 14,0 min.

Ejemplo 3

Enriquecimiento en enantiómeros mediante cristalización con amoníaco

Se disolvieron 95,6 g de un producto de hidrogenación crudo obtenido según el ejemplo 2 en 750 ml de isopropanol y se les añadieron con agitación 44,2 ml de una solución de amoníaco al 25%.

Después de 10 min pudo observarse una formación de cristales. A continuación se dejó agitando por 3 h a temperatura ambiente, se enfrió la solución de cristales a -10°C y se aislaron los cristales mediante filtración. Se lavó la materia sólida obtenida dos veces con 100 ml de éter de petróleo y se secó durante la noche a 30°C en la cámara de secado.

Se obtuvo la sal de amonio con un rendimiento de 78% referido al producto crudo empleado, con un valor ee de 98,9%.

Ejemplo 4

Enriquecimiento en enantiómeros mediante cristalización con LiOH

Se disolvieron 0,5 g de un producto crudo de hidrogenación obtenido según el ejemplo 2, en 5 ml de isopropanol, se les añadieron 40 mg de LiOH y se agitó la suspensión resultante por 1 h adicional a temperatura ambiente. Se aislaron mediante filtración los cristales resultantes y se lavó la materia sólida dos veces con 2 ml de éter de petróleo frío y se secó durante la noche a 30°C en la cámara de secado. Se obtuvieron 0,3 g de cristales (60%) con un valor ee de 97,5%.

Ejemplo 5

Producción de sintón ácido A

La sal de amonio obtenida en el ejemplo 3 fue disuelta en 500 ml de agua y se ajustó a 1 el valor de pH mediante adición de 30 ml de HCl concentrado. Se extrajo la fase acuosa dos veces en cada caso con 250 ml de tolueno, se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua desmineralizada y a continuación se concentró el solvente en un evaporador rotativo hasta 150 ml. Después de una agitación por 10 minutos a temperatura ambiente se observó formación de cristales. A continuación se agitó por 3 h más a temperatura ambiente, se enfrió la solución de cristales a -10°C y se aislaron los cristales mediante filtración. La materia sólida resultante fue lavada dos veces con en cada caso 100 ml de éter de petróleo frío y se secó durante la noche a 30°C en la cámara de secado. Se obtuvieron 69,3 g de sintón ácido A como materia sólida blanca en un rendimiento de 99% y con un valor ee de 98,9%.

Ejemplo 6

“Escalamiento” del ejemplo 1

En un recipiente de acero fino de 1m³ se colocaron 68,4 kg de diisopropilamina y 155 kg de tetrahidrofurano (TF) y se enfriaron a -50°C. Después se dosificaron uno tras de otro 274 kg de una solución al 15% de n-butillitio en hexano, 72,7 kg de isovalerato de metilo, 30 kg de TF, y 139 kg de 4-metoxi-3-(3-metoxipropiloxi)-benzaldehído seguidos de 30 kg TF, donde se mantuvo la temperatura por debajo de -30°C. Después de terminada la alimentación se calentó el reactor con 10 K/h a 20°C. En un recipiente de acero/esmalte de 2,5 m³ se colocaron 500 L de agua totalmente desmineralizada, el contenido del recipiente de acero fino fue llevado a 20°C y recipiente de acero fino fue lavado con 88 kg TF. Después se ajustó a 1 el valor de pH mediante adición de 200 kg HCl al 31% y se separaron las fases. La fase orgánica superior fue colocada en un recipiente de acero/esmalte de 1 m³ que al que se le hizo vacío paso a paso hasta 400 mbar y se separó por destilación el TF. Después de la adición de 585 kg de tolueno y 5,4 kg de ácido p-toluensulfónico en 12 L de agua desmineralizada se destiló el azeótropo tolueno/agua del contenido del

ES 2 337 826 T3

recipiente, hasta que pasó tolueno puro. Después del enfriamiento a 20°C se lavó el contenido del recipiente con 200 L de solución saturada de NaHCO₃ y 200 L de agua y se empleó la fase orgánica directamente en el ejemplo 7. La solución cruda de producto al 28% contenía 160 kg de mezcla de isómeros cis-trans (3.2:1).

5

Ejemplo 7

Hidrólisis del compuesto representado en el ejemplo 6

10 En un recipiente de acero fino de 2 m³ se reunieron las soluciones de producto de dos partidas de la etapa anterior (ejemplo 6) y se destiló en gran parte el tolueno a una presión de 150 mbar. A una temperatura interior de 80°C se añadieron 720 kg de NaOH al 25% y se destiló 6 h hasta alcanzar una temperatura interior de 115°C. Se enfrió el contenido del recipiente a 60°C y se dejó decantar para la separación de fases. Después de la separación de 500 L de una fase acuosa clara se añadieron a la fase orgánica marrón en el recipiente 630 kg de agua y 300 kg de tolueno y se agitó a 60°C por
15 30 minutos. A continuación se evacuaron 1100 L de una fase acuosa y se descartó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa dos veces con 300 kg de tolueno. Se añadieron entonces 590 kg de tolueno a la fase acuosa en un recipiente de acero/esmalte de 2,5 m³, se acidificó mediante adición de 105 kg de ácido sulfúrico al 75% y se agitó adicionalmente por 30 minutos. Se separaron las fases y se extrajo nuevamente la fase acuosa con 590 kg de tolueno. Se juntaron las fases orgánicas y se lavaron con 700 kg de agua desmineralizada. Se calentó la fase orgánica lavada a 150 mbar hasta
20 ebullición y se separó por destilación el tolueno, hasta que la temperatura de cola era 120°C. Se diluyó el lodo remanente mediante adición de 350 kg de metanol. Se obtuvieron 302 kg de ácido como mezclas de isómeros cis-trans (3.2:1).

Ejemplo 8

25

“Escalamiento” del ejemplo 2

En un autoclave de acero de 3,5 m³ se colocaron 486 kg de la mezcla de ácidos cis/trans obtenida de manera análoga al ejemplo 7 en 1118 kg de metanol bajo atmósfera de gas protector. Después de la adición de una solución de 64,3 g de (R)-fanefos-Rh-(COD)BF₄ en metanol, se hidrogenó a una presión de hidrógeno de 200 bar y una temperatura de
30 75°C. Después de 14 h la hidrogenación fue cuantitativa. El exceso de enantiómeros del producto fue de 86%.

Ejemplo 9

35

“Escalamiento” de los ejemplos 3 y 5

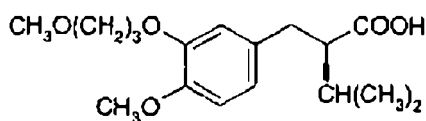
En un recipiente de acero fino de 2 m³ se llenaron 1000 kg de una solución al 25% del producto de hidrogenación de la etapa del ejemplo 8 y se destiló en gran parte el metanol a una presión de 600 mbar. Al lodo remanente se añadieron
40 1000 kg de isopropanol y a 50°C se añadieron 57 kg de una solución acuosa de amoníaco al 25%. Después de terminar la alimentación se agitó por 30 minutos más 50°C, a continuación se enfrió a 10 K/h hasta 0°C y se agitó por 1 h a 0°C. Se centrifugó el licor de cristales en 4 porciones en una centrífuga de descortezado, los cristales fueron nuevamente lavados con en cada caso 100 kg de isopropanol y fueron evacuados con una humedad residual de aproximadamente
45 60%.

Se disolvieron los cristales en un recipiente de acero/esmalte de 2 m³ en 800 kg de agua y se cubrió con 400 kg de tolueno. A 30°C se añadieron 120 L de una solución 31% de HCl y se agitó adicionalmente por 30 minutos. Después de la separación de fases, se extrajo nuevamente la fase acuosa con 400 kg de tolueno, se juntaron las fases orgánicas y se lavaron con 300 kg de agua desmineralizada. A presión normal se destinaron 500 L de tolueno. Se obtuvieron 205
50 kg de ácido sintón A en una solución al 28% en tolueno con un valor ee de 99,2%.

Ejemplo 10

Producción de

60



mediante la hidrogenación con fanefos a 80 bar

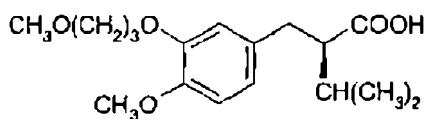
65 En un autoclave de acero de 300 ml se colocaron 30 g de la mezcla de ácidos cis/trans obtenida después de la hidrólisis de ésteres según el ejemplo 1, en 59 g de metanol bajo atmósfera de gas protector. Después de la adición de 3,8 mg de (R)-fanefos-Rh-(COD)BF₄, se hidrogenó a una presión de hidrógeno de 80 bar y una temperatura de 90°C. Después de 20 h la hidrogenación fue cuantitativa. El exceso de enantiómero del producto fue de 83%.

ES 2 337 826 T3

Ejemplo 11

Producción de

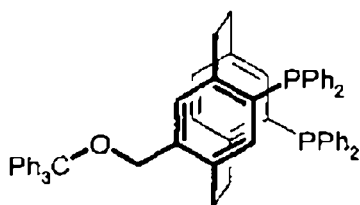
5



10

mediante hidrogenación con (ligando C)

15



Ligando C

25

En un autoclave de acero de 300 ml se colocaron 30 g de la mezcla de ácidos cis/trans obtenida después de la hidrólisis de ésteres análoga al ejemplo 1 en 62 g de metanol bajo atmósfera de gas protector. Después de la adición de 5,0 mg de (R)-(ligando C)-Rh-(NBD) BF₄ se hidrogenó a una presión de hidrógeno de 80 bar y una temperatura de 90°C. Después de 20 h la hidrogenación fue cuantitativa. El exceso de enantiómero del producto fue de 83%.

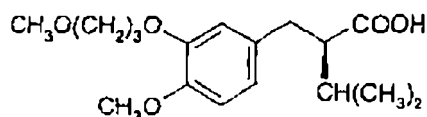
30

Ejemplo 12

35

Producción de

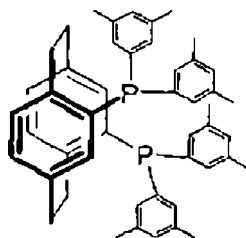
40



45

mediante hidrogenación con ligando D

50



Ligando D

60

En un autoclave de acero de 300 ml se colocaron 30 g de la mezcla de ácidos cis/trans obtenida después de la hidrólisis de ésteres análoga al ejemplo 1, en 60 g de metanol bajo atmósfera de gas protector. Después de adición de 4,7 mg de (ligando D)-Rh-(COD) BF₄ se hidrogenó a una presión de hidrógeno de 200 bar y una temperatura de 100°C. Después de 8 h la hidrogenación fue cuantitativa. El exceso de enantiómero del producto fue de 83%.

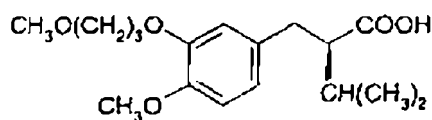
65

ES 2 337 826 T3

Ejemplo 13

Producción de

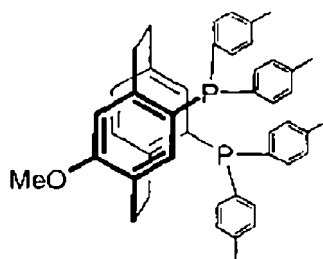
5



10

Mediante hidrogenación con ligando E

15



20

25

Ligando E

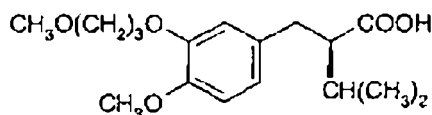
30 En un autoclave de acero de 300 ml se colocaron 40 g de la mezcla de ácidos cis/trans obtenida después de la hidrólisis de ésteres análoga al ejemplo 1 en 40 g de metanol bajo atmósfera de gas protector. Después de la adición de 6,0 mg de (ligando E)-Rh-(COD) BF₄ se hidrogenó a una presión de hidrógeno de 80 bar y una temperatura de 90°C. Después de 12 h la hidrogenación fue cuantitativa. El exceso de enantiómero del producto fue de 80%.

Ejemplo 14

35

Producción de

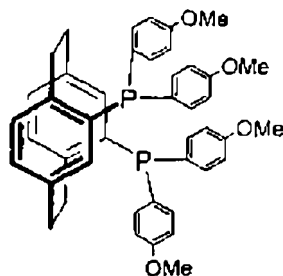
40



45 mediante hidrogenación con ligando F

45

50



55

60

Ligando F

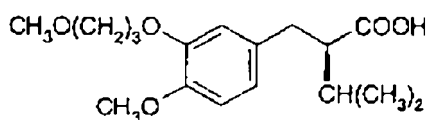
65 En un autoclave de acero de 300 ml se colocaron 40 g de la mezcla de ácidos cis/trans obtenida después de la hidrólisis de ésteres análoga al ejemplo 1, en 40 g de metanol bajo atmósfera de gas protector. Después de la adición de 5,9 mg de (ligando F)-Rh-(COD) BF₄ (como solución en metanol) se hidrogenó a una presión de hidrógeno de 80 bar y una temperatura de 90°C. Después de 12 h la hidrogenación fue cuantitativa. El exceso de enantiómero del producto fue de 82%.

ES 2 337 826 T3

Ejemplo 15

Producción de

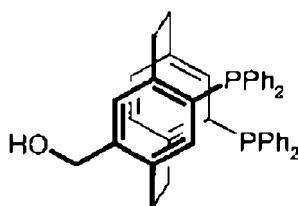
5



10

mediante hidrogenación con ligando G

15



20

Ligando G

25

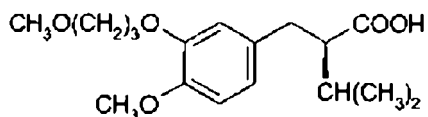
30 En un autoclave de acero de 300 ml se colocaron 40 g de la mezcla de ácidos cis/trans obtenida después de la hidrólisis de ésteres análoga al ejemplo 1, en 40 g de metanol bajo atmósfera de gas protector. Después de la adición de 5,3 mg de (ligando G)-Rh-(COD) BF₄ se hidrogenó a una presión de hidrógeno de 80 bar y una temperatura de 90°C. Después de 16 h la hidrogenación fue cuantitativa. El exceso de enantiómero del producto fue de 81%.

Ejemplo 16

35

Producción de

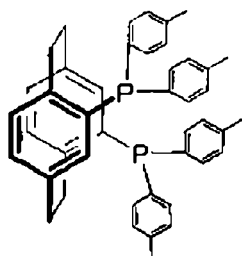
40



45

mediante hidrogenación con ligando H

50



55

Ligando H

60

65 En un autoclave de acero de 300 ml se colocaron 40 g de la mezcla de ácidos cis/trans obtenida después de la hidrólisis de ésteres análoga al ejemplo 1, en 40 g de metanol bajo atmósfera de gas protector. Después de la adición de 5,5 mg de (ligando H)-Rh-(COD) BF₄ se hidrogenó a una presión de hidrógeno de 80 bar y una temperatura de 90°C. Después de 16 h la hidrogenación fue cuantitativa. El exceso de enantiómero del producto fue de 82%.

ES 2 337 826 T3

Ejemplo 17

Separación por cristalización de sintón A crudo

5 En un recipiente de acero/esmalte de 1 m³ se colocaron 200 kg de un producto crudo sintón A con un contenido de 89,1% en peso (determinado por HPLC) y un ee de 97,2% a 50°C, con 400 kg de metanol y se enfrió a 30°C. Después de inocular con cristales de sintón A puro se enfrió a una tasa de 10 K/h hasta -10°C y el mosto resultante de cristales fue filtrado sobre un filtro del proceso, lavado con aproximadamente 100 kg de metanol frío y secado al vacío. Se
10 obtuvieron 144 kg de sintón A como cristales blancos con un contenido de 99,5% en peso. El exceso de enantiómero fue de 99,8%.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

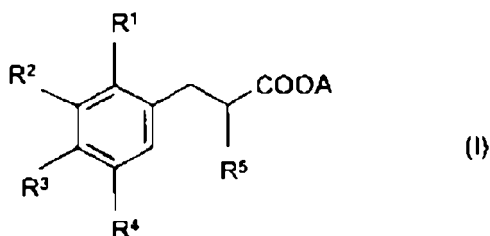
60

65

REIVINDICACIONES

1. Método para la producción de compuestos ópticamente activos de la fórmula general I

5



10

15

donde

20

R¹, R², R³ y R⁴ representan independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halógeno alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆ o hidroxialcoxi C₁-C₆-alcoxi- C₁-C₆,

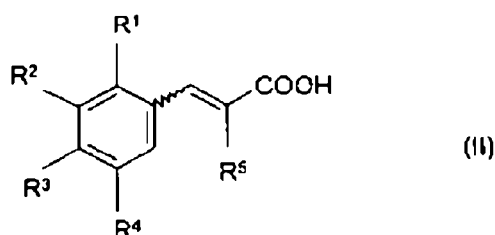
25

R⁵ representa alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₅-C₈, fenilo o bencilo y

A representa hidrógeno o un equivalente catiónico, en el cual

- se somete el isómero cis o una mezcla de isómeros cis/trans de compuestos de la fórmula general II

30

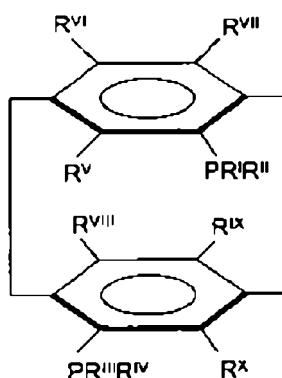


35

40

donde R¹ a R⁵ tiene los significados antes indicados, a una hidrogenación enantioselectiva en presencia de un catalizador quiral de hidrogenación, donde para la hidrogenación se emplea como catalizador un complejo de metal de transición, el cual como ligando abarca por lo menos un compuesto de la fórmula,

45



50

55

60 donde

65

R^I, R^{II}, R^{III} y R^{IV} independientemente uno de otro representan alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o hetarilo, y R^V, R^{VI}, R^{VII}, R^{VIII}, R^{IX} y R^X representan independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo, alquilen-OH, alquilen-NE¹E², alquilen-SH, alquilen-OSi³E⁴, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, hetarilo, OH, SH, óxido de polialquileno, polialquilenimina, alcoxi, halógeno, COOH, carboxilato, SO₃H, sulfonato, NE¹E², nitro, alcocarbonilo, acilo o ciano, donde E¹, E², E³ y E⁴ son en cada caso radicales iguales o diferentes, elegidos de entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo y alquilarilo,

ES 2 337 826 T3

para obtener una mezcla de enantiómeros enriquecida en un enantiómero,

- se somete la mezcla de enantiómeros obtenida en la hidrogenación a una cristalización mediante la adición de un formador básico de sal en un solvente, para el enriquecimiento adicional en un enantiómero y se aísla la materia sólida así formada enriquecida respecto a un estereoisómero, y

- dado el caso se somete el isómero aislado a una adición de protón o un intercambio de catión para obtener el compuesto ópticamente activo de la fórmula I.

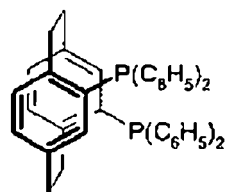
2. Método según la reivindicación 1, donde para la hidrogenación se emplea una mezcla de isómeros cis/trans, la cual contiene por lo menos 50% en peso, preferiblemente por lo menos 60% en peso, en particular por lo menos 70% en peso del isómero cis.

3. Método según una de las reivindicaciones precedentes, donde para la hidrogenación se emplea una mezcla de isómeros cis/trans, la cual contiene por lo menos 1% en peso, preferiblemente por lo menos 5% en peso, en particular por lo menos 10% en peso del isómero trans.

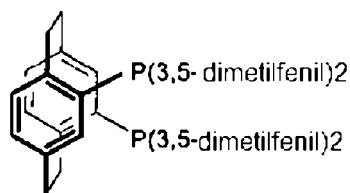
4. Método según la reivindicación 1, donde R^I , R^{II} , R^{III} y R^{IV} representan independientemente uno de otro fenilo, toluilo, metoxifenilo, xililo o metoxixililo.

5. Método según una de las reivindicaciones 1 a 4, donde uno de los radicales R^V , R^{VI} y R^{VII} y/o uno de los radicales R^{VIII} , R^{IX} y R^X representan un radical diferente de hidrógeno y el(los) radical(es) diferente(s) de hidrógeno es(son) elegido(s) de entre alquilo C_1-C_6 , alquilen- C_1-C_4-OH , alquilen- C_1-C_4-OSi (alquilo C_1-C_4)₂, alcoxi C_1-C_4 , alquilen- C_1-C_4-OC (alquilo)₃ y alquilen $C_1-C_4 -OC$ (arilo)₃.

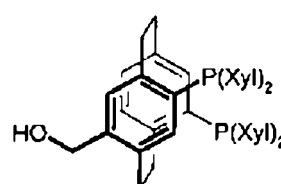
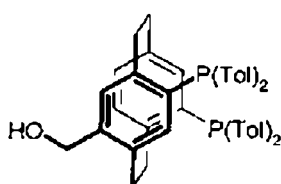
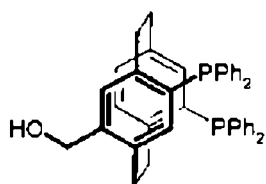
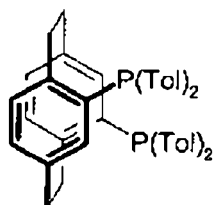
6. Método según una de las reivindicaciones 1 a 5, donde el catalizador exhibe por lo menos un ligando, el cual es elegido de entre los compuestos de las fórmulas



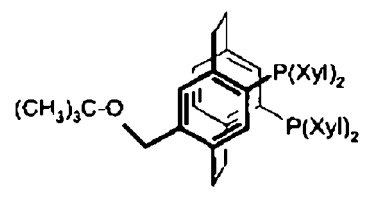
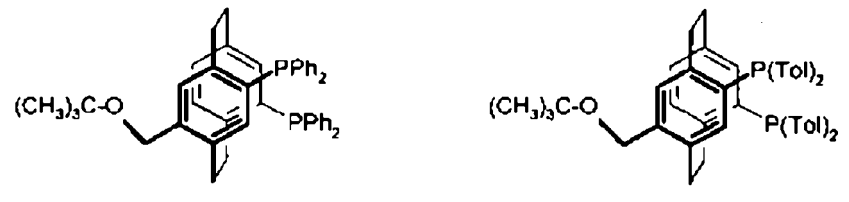
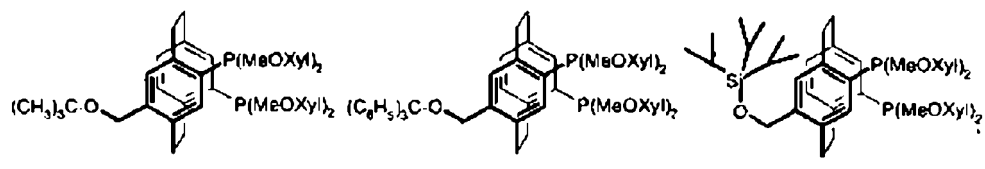
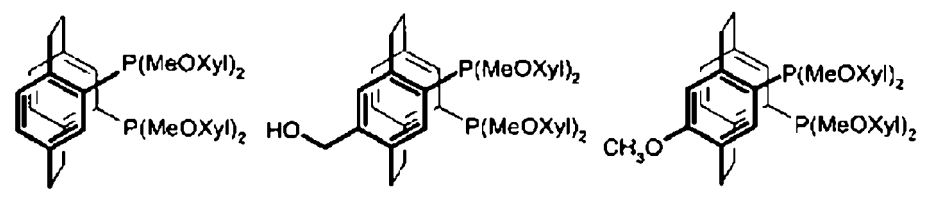
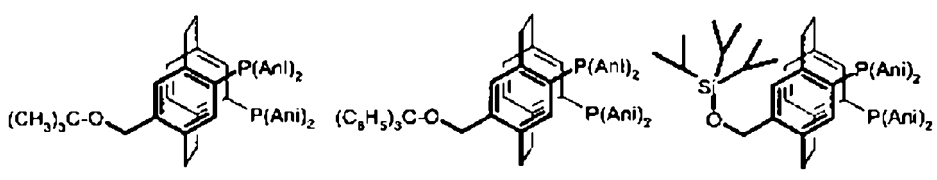
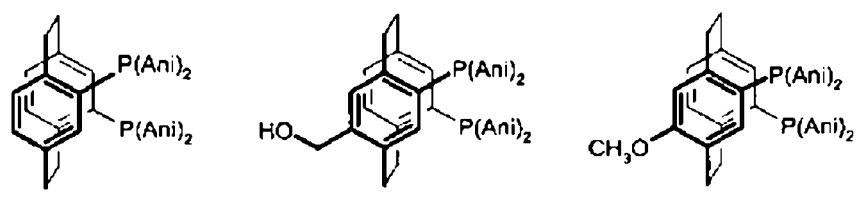
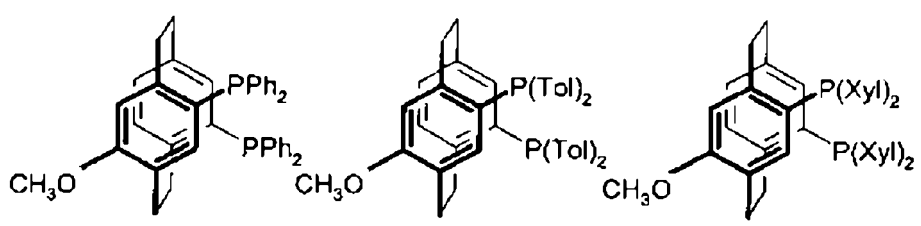
(R)-Fanefos

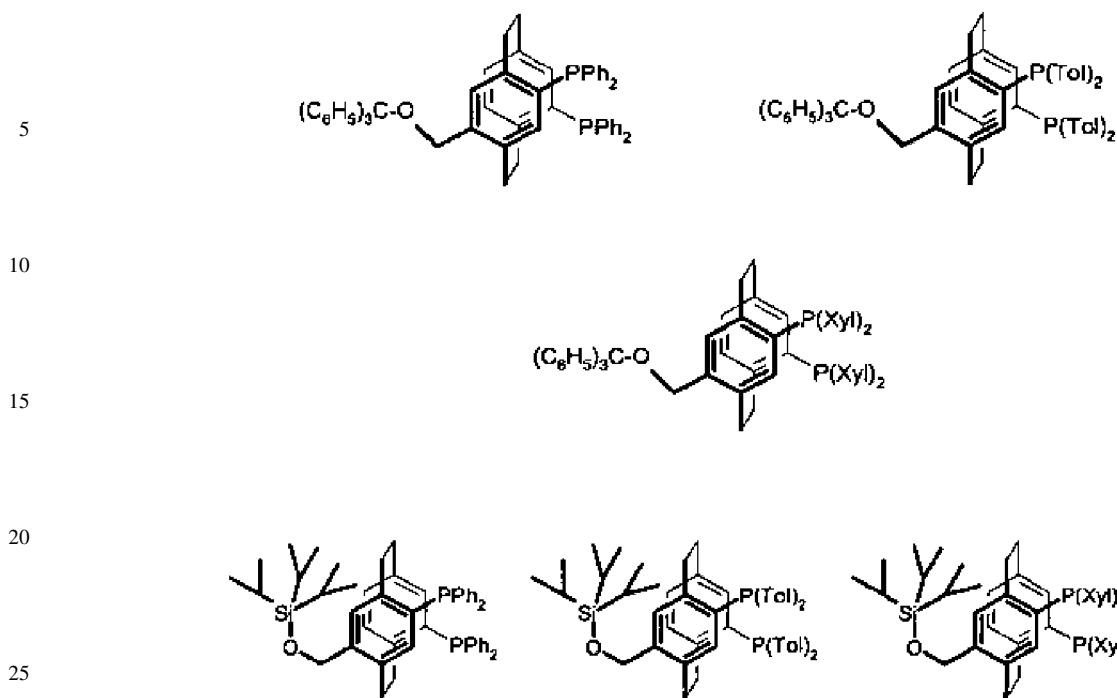


(R)-xilil-fanefos

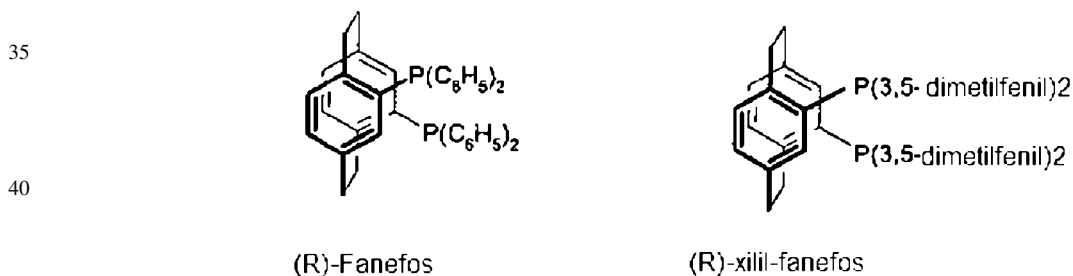


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65





30 7. Método según una de las reivindicaciones 1 a 6, donde el catalizador exhibe por menos un ligando, el cual es elegido de entre los compuestos de las fórmulas



8. Método según una de las reivindicaciones precedentes, donde la hidrogenación ocurre de manera continua.

9. Método según la reivindicación 8, en el cual

- 50 i) en una primera zona de reacción se alimenta una mezcla de isómeros de compuestos de la fórmula general II e hidrógeno, y reaccionan en presencia de un catalizador quiral de hidrogenación hasta dar una conversión parcial,
- 55 ii) se extrae un flujo de la primera zona de reacción y es hidrogenado en por lo menos otra zona de reacción.

10. Método según una de las reivindicaciones precedentes, donde el formador de sales empleado para la cristalización es elegido de entre compuestos básicos aquirales.

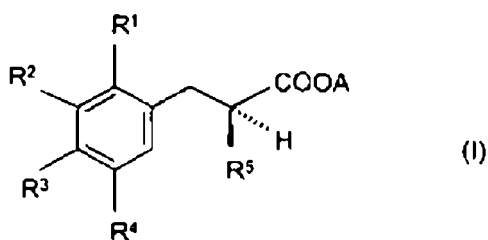
60 11. Método según la reivindicación 10, donde el formador de sales es elegido de entre amoníaco, aminas primarias, hidróxidos alcalinos e hidróxidos alcalinotérreos.

12. Método según una de las reivindicaciones 10 u 11 donde para la cristalización, como formador de sal se emplean amoníaco o LiOH y como solvente se emplea isopropanol.

65 13. Método según una de las reivindicaciones precedentes, donde la materia sólida aislada después de la cristalización exhibe un valor ee de por lo menos 98%.

14. Método según una de las reivindicaciones precedentes, donde se obtiene un compuesto ópticamente activo de la fórmula I con la siguiente configuración absoluta

5



10

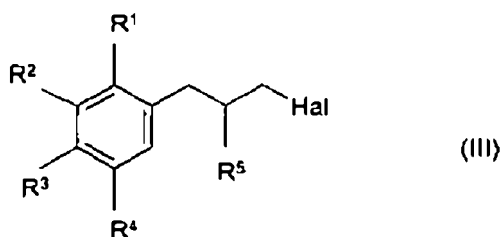
15

donde R¹ a R⁵ y A tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

20

15. Método para la producción de compuestos ópticamente activos de la fórmula general III

25



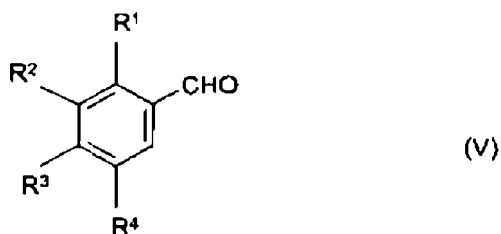
30

35

donde R¹ a R⁵ tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y Hal representa Cl, Br o I, en el que

a) un aldehído aromático de la fórmula general V

40



45

50

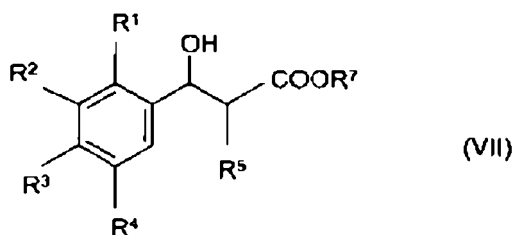
donde R¹ a R⁴ tienen los significados indicados en la reivindicación 1, reacciona con un éster carbónico de la fórmula general VI



55

donde R⁵ tiene los significados indicados en la reivindicación 1 y R⁷ representa alquilo, cicloalquilo, arilo o alquil-arilo, para obtener compuestos de la fórmula general VII,

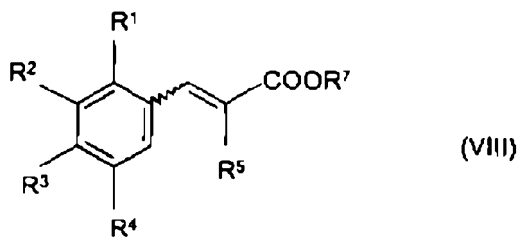
60



65

b) en los compuestos de la fórmula VII el grupo hidroxilo es transformado en un mejor grupo saliente y se somete a una eliminación para obtener compuestos de la fórmula general VIII

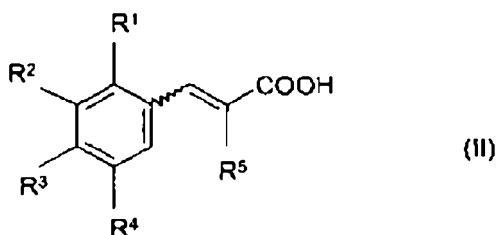
5



10

c) se someten los compuestos de la fórmula general VIII a una hidrólisis de éster para obtener compuestos de la fórmula general II

15



20

25

d) se someten los compuestos de la fórmula II a una hidrogenación enantioselectiva en presencia de un catalizador quiral de hidrogenación, como se definió una de las reivindicaciones 1 o 4 a 7, para obtener una mezcla de enantiómeros enriquecida en un enantiómero,

30

e) la mezcla de enantiómeros obtenida en la hidrogenación en la etapa d) es sometida a una cristalización de enriquecimiento en enantiómeros adicional, mediante adición de un formador básico de sales en un solvente y se aísla la materia sólida obtenida en ello, enriquecida respecto a un estereoisómero,

35

f) dado el caso el isómero aislado en la etapa e) es sometido a la adición de un protón o un intercambio catiónico para obtener el compuesto ópticamente activo de la fórmula I,

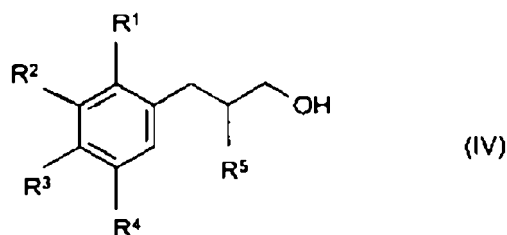
40

g) para el caso de que el radical A en el compuesto de la fórmula I represente un equivalente catiónico diferente de hidrógeno y de cationes metálicos, éste es sometido a la adición de un protón,

45

h) el ácido o la sal metálica del mismo son sometidos a una reducción para obtener un alcohol de la fórmula general IV

45

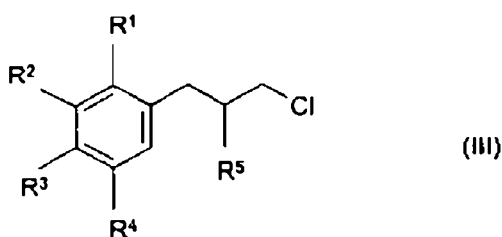


50

55 y

i) el alcohol de la fórmula IV es sometido a una halodeshidroxilación para obtener el compuesto ópticamente activo de la fórmula III

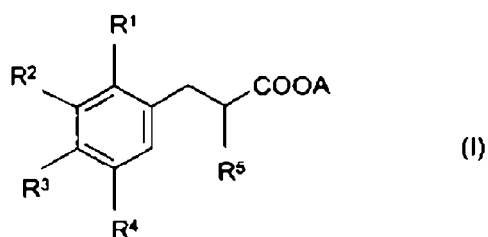
60



65

16. Compuesto ópticamente activo de la fórmula general I

5



10

15

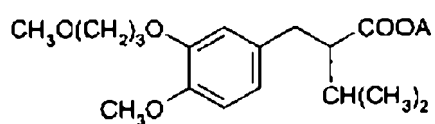
donde R¹ a R⁵ tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y A representa un catión derivado de amoníaco, aminas primarias, metales alcalinos y metales alcalinotérreos.

17. Compuesto según la reivindicación 16 donde R⁵ representa un radical alquilo C₃-C₈ ramificado, en particular isopropilo.

20

18. Compuesto según una de las reivindicaciones 16 o 17 de la fórmula

25



19. Compuesto según una de las reivindicaciones 16 a 18, donde A representa NH₄⁺ o Li⁺.

30

35

40

45

50

55

60

65

Fig. 1

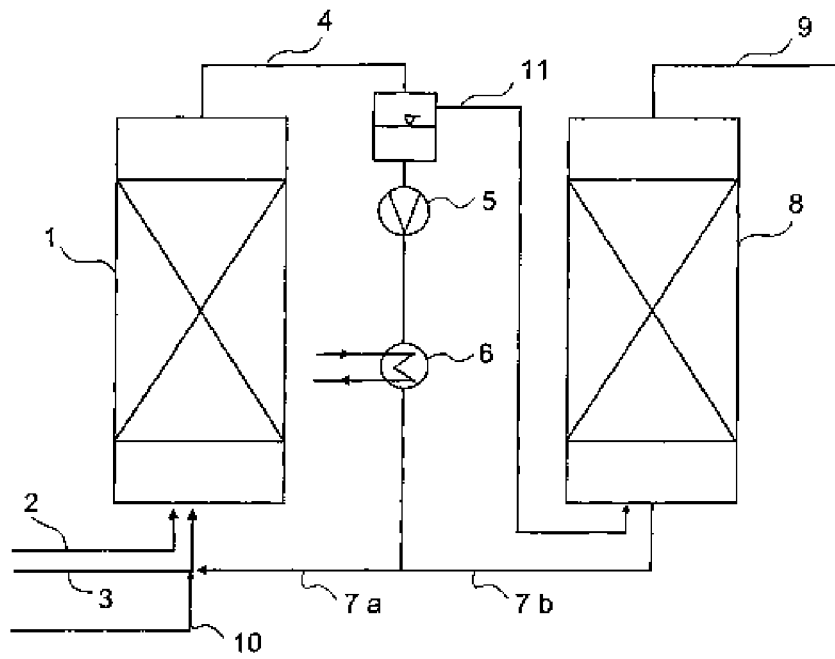


Fig. 2

